

Thema „**Bikuspide Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens**“

Habilitationsschrift  
zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach

HERZCHIRURGIE

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Herrn Dr. Matthias Bauer

geboren am 04.04.1959 in Zwickau

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Eingereicht im: Oktober 2004

Datum des öffentlich-wissenschaftlichen Vortrages: 18.4.2005

Gutachter: 1. Prof. Dr. HH. Sievers, Leiter der Klinik für Herz-, Thorax- und  
Gefäßchirurgie der Universität Lübeck  
2. Prof. Dr. B. Bültmann, Leiter des Pathologischen Institutes  
der Universität Tübingen

## INHALT

<b>Zusammenfassung</b>	6
<b>1. Einleitung</b>	12
1.1. Historisches zur Erforschung der bikuspiden Aortenklappe	12
1.2. Embryologie des Herzens, der Aortenklappe und der Aorta	12
1.3. Entstehung bikuspider und trikuspider Aortenklappen	13
1.4. Inzidenz der bikuspiden Aortenklappe	15
1.5. Morphologische Formen der bikuspiden Aortenklappe	16
1.6. Kriterien zur Erkennung bikuspider Aortenklappen	19
1.7. Normale Architektur der Aortenmedia und degenerative Mediaveränderungen	20
1.8. Aortenwandanalyse bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe	23
1.9. Ursachen für die Aortenwandveränderungen	24
1.10. Echokardiographische Untersuchung	25
1.10.1. Besonderheiten der echokardiographischen Untersuchung bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe	26
1.11. Angiographische Untersuchung	27
1.12. Klinische Manifestationen und Komplikationen der bikuspiden Aortenklappe	29
1.12.1. Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz	29
1.12.2. Aorta ascendens Aneurysma/ Dilatation	30
1.12.3. Typ A-Aortendisektion	31
1.12.4. Endokarditis	32
1.12.5. Cerebrovaskuläre Insulte und bikuspidale Aortenklappe	33
1.13. Chirurgische Therapie	33
<b>2. Ziele der Arbeit</b>	36
<b>3. Material und Methoden</b>	38
3.1. Analyse der Unterschiede in den klinischen Manifestationen von Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe und Operationen an der Aortenklappe und/oder der Aorta ascendens	38
3.1.1. Gruppeneinteilung, Ein- und Ausschlusskriterien	38
3.1.2. Datenquellen und erfasste Parameter	39

3.1.3.	Statistische Methoden	40
3.2.	Analyse der Konfiguration der Aorta ascendens und des Musters der Koronararterienversorgung bei Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe	40
3.2.1.	Patientengruppen	40
3.2.2.	Messung der Durchmesser der Aortenwurzel und der Aorta ascendens	42
3.2.3.	Bestimmung der Konfiguration der Aorta ascendens	44
3.2.4.	Analyse der Koronararteriendominanz	47
3.2.5.	Statistische Methoden	47
3.3.	Morphometrische Analyse der Aortenmedia bei Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe	47
3.3.1.	Studiengruppe	47
3.3.2.	Kontrollgruppe	48
3.3.3.	Präoperative und intraoperative Untersuchungen und Gewinnung der Aortenwandprobe	48
3.3.4.	Histologische Untersuchungen	50
3.3.5.	Statistische Methode	52
3.4.	Analyse der Aortenwandveränderungen bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe in Abhängigkeit vom Aortendurchmesser	52
3.4.1.	Studiengruppe	52
3.4.2.	Entnahme und Aufbereitung der Aortenwandprobe	52
3.4.3.	Definition der histologischen Zeichen einer Aortendilatation und eines Aortenaneurysmas	53
3.4.4.	Statistische Methoden	57
3.5.	Analyse der regionalen Unterschiede der hämodynamischen Belastung der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe	57
3.5.1.	Patientengruppen	57
3.5.2.	Echokardiographische Untersuchung, einschliesslich Tissue Doppler-Untersuchung	58
3.5.3.	Statistische Methoden	60
3.6.	Analyse des Verlaufes nach Aorta ascendens Reduktionsplastik bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe	60
3.6.1.	Patientengruppen	60

3.6.2.	Untersuchungsmethoden und erfasste Parameter	61
3.6.3.	Chirurgische Technik	61
3.6.4.	Statistische Methoden	72
4.	<b>Ergebnisse</b>	73
4.1.	Unterschiede in den klinischen Manifestationen von Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe und Operationen an der Aortenklappe und/oder Aorta ascendens	73
4.1.1.	Gesamtübersicht der Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe	73
4.1.2.	Aorta ascendens Dilatation/ Aorta ascendens Aneurysma	81
4.1.3.	Endokarditis	82
4.1.4.	Koronare Herzkrankheit	84
4.1.5.	Aortenisthmusstenose	85
4.1.6.	Typ A-Aortendissektion	86
4.2.	Unterschiede in der Konfiguration der Aorta ascendens und im Muster der Koronararterienversorgung bei Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe	87
4.2.1.	Durchmesser der Aortenwurzel und der Aorta ascendens	87
4.2.2.	Aorta ascendens Konfiguration	91
4.2.3.	Muster der koronararteriellen Versorgung	92
4.3.	Morphometrische Unterschiede der Aortenmedia bei Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe	94
4.3.1.	Dicke der Aortenmedia	94
4.3.2.	Stärke der elastischen Lamellen	95
4.3.3.	Distanz der elastischen Lamellen	96
4.3.4.	Stärke der elastischen Lamellen in den Untergruppen mit unterschiedlichem Durchmesser der Aorta ascendens	97
4.3.5.	Distanz der elastischen Lamellen in den Untergruppen mit unterschiedlichem Durchmesser der Aorta ascendens	98
4.4.	Aortenwandveränderungen bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe in Abhängigkeit vom Aortendurchmesser	99
4.4.1.	Demographische Daten und Art des Klappenvitiums	99
4.4.2.	Histologische Befunde in Abhängigkeit vom Durchmesser der Aorta ascendens	101

4.5.	Regionale Unterschiede der hämodynamischen Belastung der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe	102
4.5.1.	Befunde der Standard-2D Echokardiographie	102
4.5.2.	Befunde der Tissue Doppler-Untersuchung	103
4.6.	Verlauf nach Aorta ascendens Reduktionsplastik bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe	103
4.6.1.	Mortalität	103
4.6.2.	Aorta ascendens Durchmesser präoperativ, frühpostoperativ und spätpostoperativ	105
4.6.3.	Redilatation der Aorta ascendens	108
5.	<b>Diskussion</b>	110
5.1.	Klinische Manifestationen von Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe und Operationen an der Aortenklappe und/oder Aorta ascendens	110
5.2.	Konfiguration der Aorta ascendens und Muster der Koronararterienversorgung bei Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe	121
5.3.	Morphometrische Unterschiede der Aortenmedia bei Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe	127
5.4.	Aortenwandveränderungen bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe in Abhängigkeit vom Aortendurchmesser	130
5.5.	Regionale Unterschiede der hämodynamischen Belastung der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe	134
5.6.	Verlauf nach Aorta ascendens Reduktionsplastik bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe	136
6.	<b>Schlussfolgerungen</b>	147
	<b>Literatur</b>	149
	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	176
	<b>Danksagung</b>	180
	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	181

## **ZUSAMMENFASSUNG**

### **Zielsetzung**

Die bikuspidale Aortenklappe gilt als Risikofaktor für das frühzeitige und häufige Auftreten von Aortenklappenvitien, Aneurysmen, Dissektionen und Endokarditiden. Die Studie ermittelt zum einen die Häufigkeit des Auftretens dieser Komplikationen an einem grossen Patientenkollektiv mit bikuspidaler Aortenklappe, zum anderen führt sie den Vergleich zu Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe.

Ausserdem soll die Arbeit dazu beitragen, die seit langem kontrovers diskutierte Frage zu beantworten, ob die im Bereich der Aorta ascendens auftretenden Komplikationen durch die abnormale Hämodynamik bikuspidaler Aortenklappen oder durch einen ebenfalls angeborenen Wanddefekt der Aorta in diesem Bereich verursacht sind.

Ausgehend von der unterschiedlichen Einschätzung der Ätiologie und Morphologie der Veränderungen im Bereich der Aorta ascendens werden bislang verschiedene Operationsmethoden angewendet. Das Ziel dieser Studie ist es, ein begründetes chirurgisches Therapiekonzept für Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens zu entwickeln.

### **Material und Methode**

Im Rahmen von sechs Studien wurden die verschiedenen Fragestellungen untersucht. In einer retrospektiven Studie analysierten wir die klinischen Manifestationen und demographischen Daten von 555 erwachsenen Patienten mit bikuspidaler und 2015 Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe, die sich im Zeitraum von 01/1996 bis 01/2001 in unserer Einrichtung einer Operation an der Aortenklappe und/oder einem Eingriff im Bereich der Aorta ascendens unterzogen.

In einer angiographischen Studie erfolgte die Vermessung der Aortenwurzel, sowie die Zuordnung der Konfiguration der Aorta ascendens zu einer der folgenden Grundtypen (normal, Aneurysma, marfanoid oder Dilatation im Bereich der Gefäßkonvexität) und die Bestimmung des koronararteriellen Versorgungsmusters.

Dazu analysierten wir die Aortographien von 461 Patienten, die in folgende Gruppen eingeteilt wurden: bikuspid Aortenklappe mit (n=179) und ohne (n=78) Dilatation der Aorta ascendens, sowie trikuspid Aortenklappe mit (n=154) und ohne (n=50) Dilatation der Aorta ascendens.

Eine morphometrische Analyse von Aortenwandproben aus dem Bereich der Aorta ascendens wurde bei 107 Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe, die sich einem Eingriff an der Aortenklappe und/oder der Aorta ascendens unterzogen, durchgeführt.

Die Aortenwandpräparate von 61 Patienten mit einem Aortenklappenvitium bei trikuspider Klappe dienten als Kontrollgruppe. Die Messung der Dicke der elastischen Lamellen und der Distanzen zwischen den elastischen Lamellen erfolgte mit einem Mikroskopbild-Analysesystem.

Zusätzlich führten wir histologische Untersuchungen (Hämatoxylin Eosin, Elastica van Gieson,  $\alpha$ -Actin, Alcianblau/van Gieson) an Aortenwandgewebe von 107 Patienten mit bikuspider Aortenklappe durch. Die Präparate wurden nach dem Vorhandensein eines Normalbefundes, histologischer Zeichen einer Dilatation oder schwerer struktureller Veränderungen klassifiziert. Entsprechend des präoperativ gemessenen Durchmessers der Aorta ascendens wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt (Aorta ascendens-Durchmesser < 3,8 cm; Aorta ascendens-Durchmesser 3,8 - 4,9 cm; Aorta ascendens-Durchmesser  $\geq$  5,0 cm).

In einer echokardiographischen Studie untersuchten wir 26 konsekutive Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe und 32 Patienten mit trikuspider Aortenklappe, die sich in unserer präoperativen Sprechstunde mit einer Aortenklappenstenose und einem Aorta ascendens-Durchmesser von weniger als 4,5 cm vorstellten. Neben der transthorakalen 2D-Echokardiographie, dem CW-Doppler und der M-Mode-Echokardiographie, wurde die Tissue-Doppler Untersuchung eingesetzt. Mittels Tissue-Doppler wurden Wandbewegungsgeschwindigkeiten im Bereich der anterolateralen und der posteromedialen Region der Aorta ascendens aufgezeichnet, um regionale Unterschiede in der hämodynamischen Belastung der Aortenwand zu erfassen.

In einer Nachbeobachtungsstudie verfolgten wir den Verlauf von 115 Patienten mit bikuspider Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens, die sich im Zeitraum von 05/1985 bis 03/1999, einer Aorta ascendens Reduktionsplastik unterzogen. Der Durchmesser der Aorta ascendens wurde präoperativ, frühpostoperativ, sowie spätpostoperativ nach einem mittleren Nachbeobachtungsintervall von 40 Monaten gemessen.

## Ergebnisse

Die Analyse der klinischen Manifestationen zeigte, dass die Patienten mit bikuspider Aortenklappe zum Zeitpunkt der Operation im Durchschnitt 10 Jahre jünger waren als Patienten mit trikuspider Aortenklappe ( $57,0 \pm 13,1$  vs.  $66,4 \pm 11,8$  Jahre,  $p < 0,0001$ ). Das Spektrum der zur Operation führenden Aortenklappenveränderung war bei Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe gleich (Klappenstenose 63,1 % vs. 59,5 %, Klappeninsuffizienz 22,7 % vs. 25,5 %, kombiniertes Klappenvitium 11,5 % vs. 10,1 %;  $p = 0,09$ ). Eine Durchmesservergrößerung der Aorta ascendens von mehr als 4,5 cm wurde bei bikuspider Aortenklappe signifikant häufiger beobachtet als bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe (22,7 % vs. 5,5 %,  $p < 0,0001$ ). Die Häufigkeit des Auftretens einer Endokarditis unterschied sich zwischen den Patienten mit bikuspider Aortenklappe bzw. trikuspider Aortenklappe nicht (10,6 % vs. 9,9 %,  $p = 0,81$ ). Der Anteil der Patienten mit einer Aortenisthmusstenose war bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe signifikant höher als bei den Patienten mit trikuspider Aortenklappe (1,8 % vs. 0,1 %,  $p < 0,0001$ ). Das Auftreten von Typ A-Aortendissektionen wurde bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe signifikant häufiger gesehen als bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe (7,1 % vs. 3,4 %,  $p = 0,002$ ).

Die angiographische Studie zeigte, dass nur der Aorta ascendens Durchmesser bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe signifikant grösser war als bei Patienten mit trikuspider Klappe, nicht aber der Durchmesser im Bereich der Klappenebene, der Sinus valsalvae und des sinutubulären Überganges. Patienten mit bikuspider Aortenklappe ohne Dilatation der Aorta ascendens zeigten im Vergleich zu



Patienten mit trikuspider Aortenklappe ohne Dilatation grössere Distanzen zwischen der Aortenklappenebene und dem Punkt des maximalen Durchmessers der Aorta auf der äusseren ( $31,1 \pm 5,3$  vs.  $28,0 \pm 4,9$  mm/m<sup>2</sup>,  $p = 0,002$ ) und inneren ( $21,6 \pm 4,1$  vs.  $20,0 \pm 2,7$  mm/m<sup>2</sup>,  $p = 0,011$ ) Krümmung des Gefässes. Alle Patienten mit bikuspider Aortenklappe und Erweiterung der Aorta ascendens zeigten angiographisch die Konfiguration einer Dilatation im Bereich der Gefäßkonvexität. Patienten mit bikuspider Aortenklappe hatten im Vergleich zu Patienten mit trikuspider Klappe signifikant häufiger eine Linksdominanz der Koronarversorgung ( $20,6\%$  vs.  $9,3\%$ ,  $p = 0,010$ ).

Die morphometrische Untersuchung ergab, dass die Aortenmedia von Patienten mit bikuspider Aortenklappe im Vergleich zu Patienten mit trikuspider Klappe dünnere elastische Lamellen ( $2,71 \pm 0,23$   $\mu$ m vs.  $2,83 \pm 0,23$   $\mu$ m,  $p = 0,006$ ) und grössere Abstände zwischen den Lamellen ( $27,21 \pm 8,69$   $\mu$ m vs.  $24,34 \pm 5,32$   $\mu$ m,  $p = 0,033$ ) aufweist. Zwischen beiden Gruppen bestand kein Unterschied bezüglich der Gesamtdicke der Aortenmedia ( $0,92 \pm 0,17$  mm vs.  $0,95 \pm 0,24$  mm,  $p = 0,62$ ).

Die histologische Untersuchung der Aortenwandpräparate zeigte bei allen Patienten mit normalem Durchmesser der Aorta ascendens einen Normalbefund. Bei 28 von 43 Patienten mit einem Ascendensdurchmesser zwischen 3,8 bis 4,9 cm zeigten sich jedoch die histologischen Zeichen einer Dilatation. Dieser Befund war auch bei allen Aorta ascendens-Präparaten von Patienten mit einem Ascendensdurchmesser grösser als 5,0 cm zu beobachten.

Die Tissue Doppler-Untersuchung ergab, dass das Maximum der systolischen Wandgeschwindigkeit in der anterolateralen Region der Aorta ascendens bei den Patienten mit bikuspider Aortenklappe signifikant höher war als bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe ( $12,2 \pm 4,3$  cm/s vs.  $8,8 \pm 2,6$  cm/s,  $p = 0,047$ ). In der posteromedialen Region zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen ( $10,3 \pm 3,6$  cm/s vs.  $8,6 \pm 2,6$  cm/s,  $p = 0,24$ ).

Bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens, bei denen wir eine Aorta ascendens-Reduktionsplastik vornahmen, wurden im Verlauf folgende Durchmesserwerte gemessen: präoperativ  $48,7 \pm 5,1$  mm;

frühpostoperativ  $36,9 \pm 3,6$  mm und spätpostoperativ  $38,0 \pm 4,5$  mm. Nur bei neun von 106 Patienten mit Aorta ascendens-Reduktionsplastik ohne externe Prothesenummantelung kam es während des Follow-up-Zeitraumes zu einer Zunahme des Durchmessers der Aorta ascendens um vier bis acht Millimeter. Der frühpostoperative Durchmesser der Aorta ascendens war bei diesen Patienten signifikant grösser als bei den anderen Patienten dieser Gruppe ( $41,4 \pm 3,1$  mm vs.  $36,6 \pm 3,4$  mm,  $p < 0,0001$ ).

### **Schlussfolgerungen**

Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe zeigen im Vergleich zu Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe krankhafte Veränderungen im Bereich der Aortenklappe und der Aorta ascendens in unterschiedlicher Häufigkeit und in unterschiedlichem Lebensalter. Bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe ist eine Operation an der Aortenklappe und/oder Aorta ascendens im Durchschnitt zehn Jahre früher erforderlich als bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe. Desweiteren tritt bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe eine Dilatation der Aorta ascendens häufiger auf. Dagegen ist das Endokarditisrisiko bei Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe gleich hoch. Eine Typ A-Dissektion tritt häufiger bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe auf.

Bezüglich der Konfiguration und der Aortenwurzelmaße zeigt sich, dass Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und normalem Durchmesser der Aorta ascendens häufiger eine Elongation dieses Gefäßabschnittes aufweisen als Patienten mit trikuspidaler Klappe.

Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens zeigen ähnlich wie Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe und poststenotischer Dilatation ausschliesslich eine Erweiterung der Aorta ascendens nach rechts bei erhaltener innerer Krümmung.

Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe zeigen zudem eine häufigere Dominanz der linken Koronararterie als Patienten mit trikuspidaler Klappe.

Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe haben dünnere elastische Lamellen der Aortenmedia als Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe und grössere Abstände zwischen den elastischen Lamellen.

Bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe sind mit zunehmendem Durchmesser der Aorta ascendens häufiger die histologischen Zeichen einer Dilatation zu finden. Schwerere strukturelle Veränderungen, insbesondere eine höhergradige zystische Medianekrose, sind nicht zu beobachten.

Die Tissue Doppler-Ultraschalluntersuchung ist in der Lage, regionale Unterschiede in der Wandbewegung der Aorta ascendens zu demonstrieren. Bikuspidale Aortenklappen verursachen eine höhere Belastung im Bereich der anterolateralen Region der Aorta ascendens im Vergleich zu Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe.

Die Aorta Ascendens Reduktionsplastik zeigt bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens gute Langzeitergebnisse. Nur bei Patienten mit nicht optimaler Durchmesser-Reduktion bei der Operation kommt es zu einer späteren Redilatation.

## **1. EINLEITUNG**

### **1.1. Historisches**

Eine erste anatomische Beschreibung und Bewertung der bikuspiden Aortenklappe findet sich bereits im 16. Jahrhundert. Leonardo da Vinci (1452-1519) skizzierte Aortenklappen mit zwei, drei und vier Taschenklappen und kam zu dem Schluss, dass nur bei Aortenklappen mit drei Taschenklappen ein optimales Verhältnis von Struktur und Funktion besteht (128). 1844 wies Paget (1814-1899) auf die besondere Anfälligkeit kongenital bikuspider Aortenklappen im Hinblick auf die Entwicklung krankhafter Veränderungen hin (132), doch über lange Jahre blieb die bikuspidale Aortenklappe nur eine pathologische Kuriosität.

1858 erkannte Peacock (1812-1882), dass bikuspidale Aortenklappen frühzeitig verdicken und verkalken und dadurch eine Aortenklappenstenose oder -insuffizienz verursacht werden kann (135). Im Jahr 1886 beschrieb Osler (1849-1919) erstmals die abnormale Anfälligkeit bikuspider Aortenklappen gegenüber der Endokarditis (129).

Sowohl Babes (1854-1926) im deutschsprachigen, als auch Abbott (1869-1940) im englischsprachigen Schrifttum erkannten den Zusammenhang von bikuspidaler Aortenklappe und dem gehäuften Auftreten von Aortenaneurysmen, -dissektionen und -rupturen, sowie die überproportional häufige Koinzidenz mit einer Aortenisthmusstenose (8, 1).

Abbott postulierte daraufhin eine gemeinsame Entwicklungsabnormalität von Aortenklappe und Aorta.

### **1.2. Embryologie des Herzens, der Aortenklappe und der Aorta**

Das Gefäß-System des menschlichen Embryos entsteht in der 3. Entwicklungswoche. Das Herz entwickelt sich aus dem Herzschauch, der das an seinem kaudalen Ende zusammenfließende venöse Blut durch den ersten Aortenbogen in die Aorta pumpt. Der Herzschauch entsteht aus zwei paarigen

Anlagen, den Endokardschläuchen, und wölbt sich zunehmend in die Perikardhöhle vor. Dadurch entsteht zwischen Ein- und Ausflusssbahn des Herzens ein Sinus transversus. Das die Endokardschläuche umgebende Mesoderm bildet das Myokard. Das Epikard wird aus Mesothelzellen gebildet, die sich über das gesamte Herz ausbreiten (93). Während sich die Herzscheife ausbildet, entstehen lokale Erweiterungen des Herzschlauches, aus denen sich später die Vorhöfe, die Ventrikel und der Truncus arteriosus bilden. Der distale Teil des Herzschlauches, der Truncus arteriosus wird zur Wurzel der aufsteigenden Aorta und der A. pulmonalis. Die Septierung des Truncus arteriosus erfolgt durch die Verschmelzung von Endokardkissen, die als Leisten aufeinander zuwachsen und sich spiralig umeinander drehen. Die Endokardkissen entstehen durch die Vermehrung des Mesenchyms unter dem Endothel. An der Bildung der Endokardkissen sind auch Neuralleistenzellen beteiligt (159, 88). Die Neuralleistenzellen stammen aus dem Neuroektoderm und wandern nach ventral in die Schlundbögen. Diese entwickeln sich in der 5. Entwicklungswoche und enthalten jeweils eine Schlundbogenarterie. Diese fünf Schlundbogenarterienpaare, die aus dem distalen Truncus arteriosus entspringen und in die rechte und linke dorsale Aorta münden, werden auch als Aortenbögen bezeichnet. Aus dem 3. und 4. dieser Aortenbögen entwickeln sich der Aortenbogen und die supraaortalen Gefäße (19).

Wenn die Unterteilung des Truncus fast abgeschlossen ist, beginnt die Anlage der Semilunarklappen zunächst als kleine Höcker, die so auf den Truncuswülsten angeordnet sind, dass ein Paar in die Bahn der A. pulmonalis und ein Paar in die Aorta hineinragt. Gegenüber von den miteinander verschmolzenen Truncuswülsten erscheint in beiden Strombahnen später ein dritter Höcker (60).

### **1.3. Entstehung bikuspidaler und trikuspidaler Aortenklappen**

Die Ätiologie der Entstehung bikuspidaler Aortenklappen wird kontrovers diskutiert. Zum einen können genetische Faktoren, zum anderen auch Umwelteinflüsse bei der Entstehung bikuspidaler Klappen eine Rolle spielen (156, 124).

Verschiedene Familien haben eine genetische Prädisposition für Erkrankungen, die die linke Seite des Herzens betreffen. Brenner beobachtete, dass 12 % der Angehörigen von Säuglingen mit einem hypoplastischen Linksherzsyndrom eine bikuspidale Aortenklappe aufweisen. Er betrachtete deshalb die bikuspidale Aortenklappe als einen subklinischen Defekt des linken Herzens (23).

Auf eine familiäre Häufung bikuspidaler Aortenklappen wird auch in anderen Untersuchungen hingewiesen (51, 67). McDonald berichtet über drei männliche Geschwister mit bikuspidaler Aortenklappe, die eine kritische Klappenstenose entwickelten (105). Glick schreibt in seiner Studie über sechs Familien, in denen bei 24 % der 71 Mitglieder eine Aortenklappenerkrankung nachgewiesen werden konnte (69). Huntington untersuchte die Angehörigen 1. Grades von 30 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe. 11 % der 129 Angehörigen zeigten ebenfalls eine bikuspidale Aortenklappe. In einer Familie konnte im Verlauf von drei Generationen eine bikuspidale Aortenklappe diagnostiziert werden. Huntington vermutete für die bikuspidale Aortenklappe eine autosomal dominante Vererbung mit variabler Penetranz (80, 81).

Auch Clementi berichtet über eine Familie, in der vier Mitglieder in zwei Generationen eine bikuspidale Aortenklappe aufwiesen (zwei Brüder, eine Schwester und ihr Sohn) (35).

Die Entstehung einer bikuspidalen Aortenklappe ist das Ergebnis einer fehlerhaften Valvulogenese und nicht, wie früher angenommen, einer abnormalen Septation des Konotrunkus. Kommt es während der frühen Valvulogenese zu einer Verschmelzung des rechten und linken embryonalen Klappenkissens, resultiert eine bikuspidale Aortenklappe (60).

Bei der Entstehung von Aortenklappenanomalien wird auch einer gestörten fetalen Hämodynamik eine Bedeutung beigemessen. So kann eine disproportionale Reduktion des Blutflusses auf der linken Seite des Herzens zu Missbildungen der Aortenklappe nach initial normaler Valvulogenese führen (113, 33, 7).

Die häufige Kombination von bikuspiden Aortenklappen mit Aortenisthmusstenosen und Aortenwandveränderungen der Aorta ascendens wird mit der zentralen Rolle der Zellen der embryonalen Neuralleiste erklärt (90). Diese haben eine herausragende Bedeutung bei der Bildung des aortopulmonalen und des konotrunkalen Septums (93) und werden auch in den embryonalen Klappenkissen, sowie den embryonalen Aortenbögen gefunden (100, 176). Anomalien, die während der verschiedenen Phasen der Migration der Neuralleistenzellen auftreten, sind die Ursache für isolierte oder kombinierte Defekte des Aortenbogens, der Wand der Aorta ascendens oder der Aortenklappe (88, 99, 94).

#### **1.4. Inzidenz der bikuspiden Aortenklappe**

Die bikuspidale Aortenklappe ist der häufigste angeborene Herzfehler, der bei Erwachsenen beobachtet wird. Bezüglich der Prävalenz wird in der Literatur am häufigsten die Angabe von Roberts zitiert. Demnach ist eine bikuspidale Aortenklappe bei ein bis zwei Prozent der Gesamtbevölkerung zu finden (124).

Den Standard für die Bestimmung der Inzidenz stellt die Analyse unselektierter konsekutiver Autopsiefälle dar. Die grösste verfügbare Serie stammt von Larson und Edwards, in der bei insgesamt 21417 Autopsiefällen 293 Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe gefunden wurden. Dies entspricht einer Inzidenz von 1,37 % (98).

Michels schätzt die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung auf 0,9-1 % (110).

In anderen Serien wird die Inzidenz bikuspidaler Klappen zwischen 0,4 bis 2,25 % angegeben (77, 90).

Auffallend ist bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe eine drei- bis vierfache Prädominanz des männlichen Geschlechts (25). Dies zeigt auch die Untersuchung von Hahn, in der 71 % der Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe männlich waren (74).

### 1.5. Morphologische Formen der bikuspiden Aortenklappe

Die normale Aortenklappe ist trikuspid (Abb. 1A) und besteht aus drei Taschenklappen, drei Sinus valsalvae und drei fibrösen Dreiecken zwischen den Taschenklappen (45). Diese Strukturen stehen in fibröser Kontinuität zum anterioren Mitralsegel und zum membranösen Septum. Der freie Rand jeder Taschenklappe ist von festerer Konsistenz als die übrige Taschenklappe. In der Mitte des freien Randes befindet sich ein fibröser Nodus Arantii. Die Sinus valsalvae haben eine aktive Rolle bei der Funktion der Aortenklappe, ebenso wie der Aortenklappenring (176).

Bikuspide Aortenklappen bestehen aus zwei Taschenklappen, zwei Sinus valsalvae und zwei fibrösen Dreiecken zwischen den Taschenklappen (5).

Bikuspide Aortenklappen treten in zwei morphologischen Hauptformen auf. Bei der häufigeren Form sind die Taschenklappen links-rechts angeordnet und die Kommissuren anterior-posterior. Beide Koronarostien gehen aus dem zur Pulmonalklappe gerichteten Sinus ab (Abb. 1B).

Über die genaue Häufigkeit dieses morphologischen Zustandes existieren stark differierende Zahlenangaben (Roberts 47,5 %, Duran 71,4 % und Angelini 64,0 %) (143, 45, 5).

Bei der zweiten morphologischen Variante der bikuspiden Aortenklappe sind die Taschenklappen anterior-posterior angeordnet und die Kommissuren links-rechts. Hierbei geht aus jedem Sinus valsalva eine Koronararterie ab (Abb. 1C).

Eine in Länge und Stärke variierende nicht entwickelte Kommissur (Raphe) wird in 84 % der bikuspiden Aortenklappen beobachtet (5).

Die Grösse der Taschenklappen variiert stark. Angelini fand nur bei 13 von 64 Autopsiepräparaten mit bikuspider Aortenklappe gleich oder nahezu gleichgrosse Taschenklappen (5).

In der Untersuchung von Sabet wurde die Aortenklappenmorphologie von 542 Patienten mit bikuspider Aortenklappe beschrieben, die sich einem Aortenklappenersatz unterzogen. 95 % der exzidierten Klappen zeigten unterschiedlich grosse Taschenklappen, in 76 % der Präparate fand sich eine

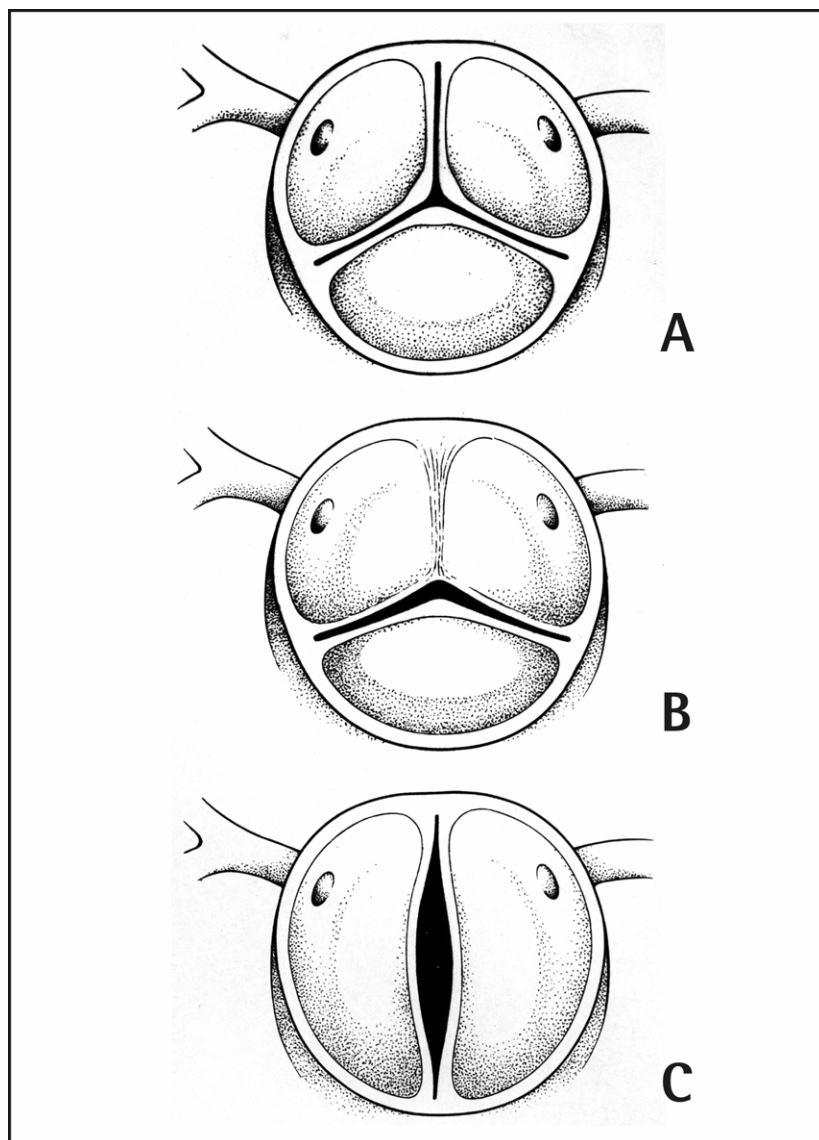


Raphe. Die Raphe befand sich bei 86 % der Fälle auf der der Pulmonalklappe benachbarten Taschenklappe. Das Fehlen einer Raphe trat bei Aortenklappen mit Taschenklappen gleicher Grösse häufiger auf (152).

Eine Sonderform stellt die bikuspidale Aortenklappe dar, bei der die Raphe eine Fenestration aufweist (102, 115, 185).

Abb. 1:

Zeichnung einer normalen Aortenklappe (A) und der beiden typischen Formen der bikuspiden Aortenklappe: bikuspidale Aortenklappe mit links-rechts angelegten Taschenklappen; beide Koronararterien gehen aus dem linken Sinus valsalva ab (B) und bikuspidale Aortenklappe mit antero-posterior angelegten Taschenklappen und Sinus aus denen jeweils eine Koronararterie abgeht (C).



### 1.6. Kriterien zur Erkennung bikuspidaler Aortenklappen

Die Identifizierung einer bikuspidalen Aortenklappe ist einfach, wenn an keiner der beiden Taschenklappen eine Raphe zu finden ist. Weitaus schwieriger ist es, eine angeborene bikuspidale Aortenklappe mit einer Raphe von einer trikuspidalen Aortenklappe mit einer verschmolzenen Kommissur zu unterscheiden.

Bereits Osler postulierte folgende Merkmale für eine angeborene bikuspidale Aortenklappe:

1. Die Raphe befindet sich in dem Bereich, in dem sich normalerweise die Kommissur zwischen der links- und rechtskoronaren Taschenklappe befinden würde.
2. Die Länge des freien Randes der Taschenklappe ohne Raphe ist etwas kleiner (12 %) als die der Taschenklappe mit Raphe.
3. Der freie Rand der Taschenklappe mit Raphe ist gerade und zeigt keinen Nodus Arantii.
4. Die Raphe kann nur in Nähe der Aortenwand allein lokalisiert sein, oder sich in unterschiedlichem Ausmass auf die Taschenklappe erstrecken (128, 184).

Roberts unterschied 1970 zwischen angeborenen und erworbenen bikuspidalen Aortenklappen und stellte fest, dass bei angeborenen bikuspidalen Aortenklappen die Distanz der Kommissuren auf der Zirkumferenz der Klappenringes etwa gleich gross ist.

Bei erworbenen bikuspidalen Klappen ist die Distanz der beiden Kommissuren unterschiedlich gross, und die Taschenklappe mit der verschmolzenen Kommissur hat eine etwa doppelt so grosse Distanz wie die andere Taschenklappe.

Eine verschmolzene Kommissur kann anhand folgender Merkmale von der bei angeborenen bikuspidalen Klappen häufig vorhandenen Raphe unterschieden werden:

1. Eine verschmolzene Kommissur ist breit und zeigt distal erkennbare Ränder.
2. Ihre Befestigung an der Aortenwand befindet sich auf der gleichen horizontalen Ebene wie die nicht verschmolzenen Kommissuren.
3. Im Gegensatz dazu ist eine Raphe schmal, erreicht den freien Rand der Taschenklappe nicht und setzt an der Aortenwand auf einer tieferen Ebene an als die wahren Kommissuren (143).

Roberts wies in seinem Artikel daraufhin, dass die histologische Unterscheidung einer angeborenen Raphe von einer verschmolzenen Kommissur schwierig ist, weil die Raphe häufig der erste Teil der bikuspiden Klappe ist, der verkalkt und dadurch die für eine Raphe charakteristischen elastischen Fasern verloren gehen (143).

### **1.7. Normale Architektur der Aortenmedia und degenerative Mediaveränderungen**

Das Basiselement der normalen Aortenmedia ist die "lamelläre Einheit", bestehend aus zwei elastischen Lamellen und dem dazwischenliegenden Gewebe (187, 188, 166). Dieses Gewebe besteht hauptsächlich aus einer Schicht glatter Muskelzellen, die auf jeder Seite durch eine extrazelluläre Matrix von den elastischen Lamellen abgegrenzt ist. In der normalen Aortenmedia finden sich 53 bis 78 lamelläre Einheiten (116). Die durchschnittliche Dicke der lamellären Einheiten in der inneren und äusseren Hälfte der Aortenmedia ist etwa identisch und beträgt 13,97 bzw. 13,83  $\mu\text{m}$ .

Die elastischen Lamellen sind in der normalen Aortenmedia gewellt, in der dilatierten Aorta gestreckt. Die Dicke der elastischen Lamellen ist in der Aortenmedia relativ konstant und beträgt in der inneren Hälfte 1,58  $\mu\text{m}$  und in der äusseren Hälfte 1,44  $\mu\text{m}$ . Die elastischen Lamellen zeigen auch an der normalen Aorta zahlreiche Fenestrationsen, Verdopplungen, Aufspaltungen und Verzweigungen (41). Die glatten Muskelzellen sind zirkumferentiell angeordnet und liegen parallel zu den elastischen Membranen (34).

Die elektronenmikroskopische Untersuchung zeigt, dass die interlamelläre Matrix aus vier Strukturkomponenten besteht:

- Kollagenfibrillen
- Zell-assoziiertem material mässiger Elektronendichte
- Mikrofibrillen und
- "Grundsubstanz" (42).

Die Dicke der Kollagenfibrillen beträgt in der Nähe der Adventitia 46,58 nm und in Nähe der Intima 37,36 nm. Die Kollagenfibrillen sind meist rund, es existieren aber auch irreguläre, gewinkelte oder spiralförmige Formen, besonders in der Nähe der Adventitia. Die Mikrofibrillen der interlamellären Matrix sind in kompakten Fasern angeordnet, deren Durchmesser 150 bis 500 nm beträgt. Fibronektin verbindet die glatten Muskelzellen mit der extrazellulären Matrix und die glatten Muskelzellen untereinander (34).

Zur Beschreibung degenerativer Veränderungen der Aorta werden Aortenwandpräparate nach dem Vorhandensein folgender histopathologischer Abnormitäten analysiert:

- Zystische Mediaveränderungen,  
Elastinfragmentation,  
Medionekrose (fokaler Verlust von Zellkernen) und Fibrose.

Die schweregradmässige Erfassung dieser Mediaveränderungen wurde erstmals von Carlson sowie von Schlatman und Becker vorgenommen (26, 161). Klima bewertete zusätzlich den Schweregrad der Atherosklerose, der periaortalen Fibrose, der periaortalen Inflammation und der Verdickung der Vasa vasorum (95).

Knieriem zeigte durch quantitative morphologische Untersuchungen der Aorta, dass bei normalen Aorten der Durchmesser des Gefässes, die Dicke der Media und die Zahl der elastischen Lamellen nach distal abnehmen. Im Gegensatz dazu vergrössert sich die Dicke der Intima nach distal kontinuierlich. Die Breite einer einzelnen lamellären Einheit beträgt 10 bis 11 µm und ist über die gesamte Länge

der Aorta konstant. In der Aorta ascendens finden sich etwa 60, in der Aorta descendens 50 und in der Bauchaorta nur 30 elastische Lamellen. Mit zunehmendem Alter vergrößert sich die Dicke der Intima und die Breite der lamellären Einheiten der Media. Bei Hypertonikern kommt es zu einer deutlichen Vergrößerung der Dicke der Media und der Breite der lamellären Einheiten, verursacht durch die Hypertrophie der glatten Muskelzellen (96).

Lopez-Candales fand durch immunhistochemische Untersuchungen des alpha-Aktins und durch direkte Zellzählung, dass die Dichte der glatten Muskelzellen bei Patienten mit einem Bauchaortenaneurysma im Vergleich zu Normalpersonen vermindert ist (101).

Das Kollagennetzwerk gibt der Aortenwand ihre Festigkeit gegenüber Dehnungskräften. Dieses Kollagennetzwerk enthält vor allem Typ I- und Typ III-Kollagen. Menashi untersuchte den Kollagengehalt, den Typ des Kollagens und die Kollagen-Degradation bei Patienten mit Bauchaortenaneurysma und fand, dass der Kollagengehalt aneurysmatischer Gefäße erhöht war. Dies ist vor allem auf eine erhöhte Elastin-Degradation zurückzuführen. Das Verhältnis von Typ I- und Typ III-Kollagen betrug wie bei nicht aneurysmatischen Bauchaorten 2 : 1 (108).

Auch Sakalihasan untersuchte die Elastin- und Kollagenkonzentration in der Aortenwand von Normalpersonen und Patienten mit einem Bauchaortenaneurysma. Mit zunehmendem Durchmesser der Aorta fand sich eine Erhöhung der Kollagenkonzentration und eine Verminderung der Elastinkonzentration (155).

Cattel sah in seinen Studien bei zunehmendem Patientenalter einen geringeren Gehalt der Aortenwand an Elastin und Kollagen (29).

In elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Aorta analysierte Nakashima die Architektur der elastischen Membranen. Normalerweise sind die elastischen Fasern in parallel verlaufenden elastischen Lamellen und interlamellären Fasern angeordnet, die die Lamellen verbinden. Bei Patienten mit einer Typ A-Dissektion sind die interlamellären Fasern irregulär angeordnet und rarefiziert, bei Hypertonikern ist die Zahl der interlamellären Fasern vermehrt (116).

### **1.8. Aortenwandanalyse bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe**

De Sa fand schwerere degenerative Veränderungen (zystische Medianekrose, Elastinfragmentation und Veränderungen der Orientierung der glatten Muskelzellen) bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe sowohl im Bereich der Aorta ascendens als auch im Pulmonalarterienhauptstamm (39).

Niwa verglich licht- und elektronenmikroskopische Befunde der Aortenwand von Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens bei trikuspidaler bzw. bikuspidaler Aortenklappe. Bewertet wurden dabei Veränderungen der elastischen Fasern, der glatten Muskelzellen, des Kollagens und der Grundsubstanz. Das Bewertungssystem fasste alle Befunde in einem Schweregrad von 0 bis 3 zusammen. Bei allen Patienten mit einer trikuspidalen Aortenklappe zeigte sich eine normale Aortenmedia (Schweregrad 0). Bei Patienten mit einer bikuspidalen Aortenklappe wurden Mediaveränderungen der Schweregrade 1-3 festgestellt. Die Mediaveränderungen bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe unterschieden sich nicht zwischen Patienten mit Aortenklappenstenose bzw. -insuffizienz (123).

Parai analysierte Aortenwandpräparate von Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe, die sich einer Aortenklappenersatzoperation unterziehen mussten, unter histologischen und morphometrischen Gesichtspunkten. Er fand keine signifikanten Unterschiede bezüglich degenerativer Mediaveränderungen zwischen den beiden Gruppen, die morphometrische Analyse allerdings zeigte signifikant weniger elastisches Gewebe bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe (133).

Bonderman fand eine erhöhte Apoptoserate bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe, die auf einen aortalen Remodeling-Prozess hinweist, der möglicherweise der Aortendilatation vorausgeht (20).

Fedak fand in der Gefäßwand von Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe einen Mangel an Fibrillin 1, der nach seiner Meinung die Metalloproteinaseproduktion triggern könnte, was Matrixschäden und Gefäßwanddilatation zur Folge haben könnte (57).

### 1.9. Ursachen für die Aortenwandveränderungen

Die Ursache für die Aortenwandveränderungen bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe wird kontrovers diskutiert.

Verschiedene Autoren vermuten, dass es sich bei diesen Patienten um einen gemeinsamen Entwicklungsdefekt von Aortenklappe und Aortenwand handelt.

Diese Vermutung beruht auf der Tatsache, dass sich die Aortentaschenklappen und die Media des Aortenbogens und seiner Äste embryologisch aus gemeinsamen Zellen der Neuralfalte ableiten.

Bikuspide Aortenklappen sind demnach die Expression eines Entwicklungsdefektes, der sich auch in der Ausbildung von Aortenisthmusstenosen und abnormaler Wandbeschaffenheit der Aorta äussert (88, 160, 1, 106, 118).

Anderen Studien zufolge kann das gehäufte Auftreten von Aneurysmen und Dissektionen im Bereich der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe auch durch die gestörte Hämodynamik der bikuspiden Klappe bedingt sein (162).

Auch McKusick vertritt die Meinung, dass die Morphologie der bikuspiden Klappe eine ungewöhnliche hämodynamische Belastung der Aortenwand bewirkt, die zu einer strukturellen Ermüdung führt und sich in einer zystischen Medianekrose äussert (106).

Experimentelle Untersuchungen zum Strömungsverhalten in Gefässen ergaben, dass eine poststenotische Dilatation als Folge hoher Blutflussgeschwindigkeiten und turbulenter Flüsse distal einer Stenose auftritt (79). So zeigte Stein in seinen Studien bei Patienten mit einer Aortenklappenstenose einen turbulenten Fluss in der Aorta ascendens und im Truncus brachiocephalicus während der gesamten Systole (167).

Holman konnte zum einen durch seine Experimente mit einem künstlichen Kreislaufsystem, in welches ein elastisches Segment von 90 cm mit zwei definierten Stenosen eingebracht wurde, und zum anderen durch die Analyse klinischer Beobachtungen nachweisen, dass sich poststenotische Segmente von Gefässen durch die Gesetze der Hydraulik aufweiten.



Wenn dieser Prozess in Gang gesetzt ist, kommt es zum schnellen Fortschreiten der Aufweitung im poststenotischen Bereich nach den Gesetzen von Bernoulli und La Place (79).

### **1.10. Echokardiographische Untersuchung**

Zur umfassenden Beschreibung der morphologischen Strukturen und funktionellen Bedingungen im Bereich der Aortenklappe und Aorta ascendens ist eine komplexe echokardiographische Untersuchung erforderlich. Dazu gehören das M-Mode-Echogramm, die transthorakale und die transösophageale zweidimensionale Echokardiographie und die Doppler Echokardiographie (190, 73, 120).

Die Bestimmung der Klappenöffnungsfläche kann mittels transösophagealer Echokardiographie genauer analysiert werden, weil diese eine exakte Darstellung der Aortenklappe in der kurzen Achse erlaubt (78). Die Doppler-Echokardiographie erlaubt die Berechnung des Druckgradienten zwischen linkem Ventrikel und Aorta ascendens (66).

Die Farb-Doppler-Untersuchung ist erforderlich zur Erkennung und Quantifizierung einer Aortenklappeninsuffizienz.

Bei der Beurteilung eines Klappenvitiums liefert die zweidimensionale Echokardiographie wichtige Daten zum funktionellen Status des linken Ventrikels wie end-diastolische und end-systolische Dimensionen und Volumina, Angaben zur Ejektions- und Verkürzungsfraktion, sowie systolische und enddiastolische Wandstärkemessungen. Diese Angaben sind für die Bestimmung des optimalen Operationszeitpunktes unerlässlich.

Eine eindeutige Indikation zur transösophagealen Echokardiographie besteht bei Vorliegen einer Aortenklappenendokarditis, um die mit der Endokarditis einhergehenden Komplikationen wie Perforation einer Taschenklappe oder das Vorliegen eines Ringabszesses zuverlässig abklären zu können (68).

### **1.10.1. Besonderheiten der echokardiographischen Untersuchung bei Patienten mit bikuspiden Aortenklappe**

Die echokardiographische Diagnostik stützt sich bei Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe zum einen auf die zweidimensionale transthorakale und transösophageale Echokardiographie, zum anderen auf die Dopplerechokardiographie zur Quantifizierung des Schweregrades einer möglichen Aortenklappenstenose.

Bereits bei der transthorakalen Untersuchung ist neben einer Verdickung der Taschenklappen gelegentlich das systolische Doming der Klappe zu erkennen (68).

Bei der Mehrzahl der Patienten im Erwachsenenalter kann die genaue Morphologie der Aortenklappe zur Differenzierung zwischen bikuspiden oder trikuspiden Klappe von transthorakal nur bedingt beurteilt werden (170).

Falsch negative echokardiographische Befunde können entstehen, wenn eine prominente Raphe eine dritte Kommissur vortäuscht (186).

Die Quantifizierung einer Aortenklappenstenose erfolgt durch die Bestimmung der Öffnungsfläche und durch die dopplerechokardiographische Bestimmung des maximalen und mittleren Gradienten über die maximale und mittlere Geschwindigkeit des Blutstromes. Da bei einer bikuspiden Aortenklappe die Flussrichtung über die Stenose sehr exzentrisch verlaufen kann, sollte die maximale Geschwindigkeit neben den konventionellen Anschallpositionen auch von rechts parasternal erfasst werden (68).

Die morphologischen Ursachen einer Aortenklappeninsuffizienz bei bikuspiden Aortenklappe wie Fibrosierung und Schrumpfung der Klappenränder, Prolaps der Taschenklappen, aneurysmatische Erweiterung des Klappenringes und der Aortenwurzel, sowie destruierende Klappenprozesse bei infektiöser Endokarditis, lassen sich im zweidimensionalen Echokardiogramm erkennen (55, 30).

Die häufig mit einer bikuspiden Aortenklappe assoziierte Aortenisthmusstenose kann bei einem Teil der Patienten aus suprasternaler Schallposition dargestellt und der turbulente Fluss in der Aorta descendens dopplerechokardiographisch erfasst

werden (86). Um die genaue Morphologie im Aortenisthmusbereich abklären zu können, ist eine transösophageale Untersuchung indiziert.

Da Patienten mit bikuspider Aortenklappe häufig Aneurysmen der Aorta ascendens entwickeln, sollten bei diesen Patienten regelmässige echokardiographische Verlaufskontrollen durchgeführt werden (24).

### **1.11. Angiographische Befunde**

Die angiographische Untersuchung der Aortenklappe erfolgt durch die Injektion von Kontrastmittel in den linken Ventrikel und in die Aortenwurzel. Die Filmaufzeichnung erfolgt in 30 Grad rechts anterior schräger (RAO) und 60 Grad links anterior schräger (LAO) Projektion.

Damit ist es möglich, die Zahl der Taschenklappen zu analysieren und ein Doming oder einen systolischen Jet bei Aortenklappenstenose festzustellen, sowie die Regurgitation von Kontrastmittel in den linken Ventrikel zu dokumentieren.

Die Beurteilung der Aorta ascendens und des Aortenbogens ist angiographisch am besten in der links anterior schrägen Projektion möglich (Abb. 2).

Die typischen angiographischen Merkmale einer Aortenklappenstenose sind die Verdickung der Taschenklappen, eine gegebenenfalls vorhandene poststenotische Dilatation der Aorta ascendens und ein Kontrastmitteljet, der durch eine zentral oder exzentrisch gelegene und eingeengte Klappenöffnung die Aorta ascendens erreicht. Die Taschenklappen einer bikuspiden Klappe zeigen in der Systole charakteristischerweise ein Doming.

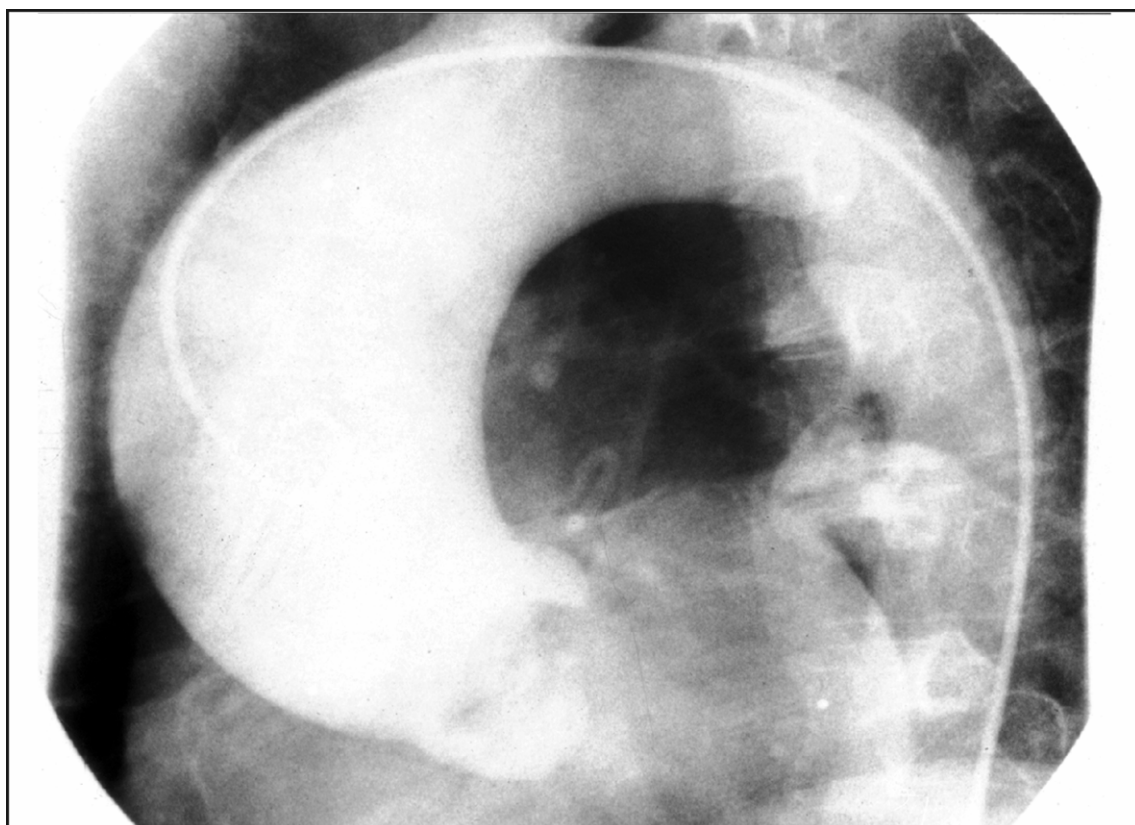
Folger verwendet zu Beurteilung der Aortenklappe die orifice-view-Aortographie. Bei dieser Technik wird der Patient während der Routine-Herzkatheteruntersuchung so positioniert, dass die Aortenklappe en face zur Darstellung kommt (61). Dadurch ist eine detaillierte Analyse der Aortenklappenanatomie möglich. Zusätzlich erlaubt die Technik die planimetrische Bestimmung der Aortenklappenöffnungsfläche und der Fläche jeder einzelnen Taschenklappe.

Simon stellte in seinen Studien fest, dass bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe die Ebene der Aortenklappe im lateralen Strahlengang horizontal verläuft. Bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe ist in der angiographischen Abbildung der vorn liegende rechtskoronare Sinus Valsalva tiefer gelegen als der hinten liegende linkskoronare Sinus (165).

Abb. 2:

Angiographische Darstellung der Aorta ascendens in LAO-Projektion:

Die Aortenklappe ist bikuspid und zeigt in Systole eine fischmaulförmige Konfiguration der beiden Taschenklappen



## **1.12. Klinische Manifestationen und Komplikationen**

### **1.12.1. Aortenklappenstenose, Aortenklappeninsuffizienz**

Patienten mit bikuspider Aortenklappe entwickeln häufig eine operationspflichtige Aortenklappenstenose und/oder Aortenklappeninsuffizienz (21, 58, 109, 145).

In den vergangenen 50 Jahren ist es zu einer deutlichen Veränderung in den Ursachen valvulärer Herzerkrankungen gekommen. Die Inzidenz rheumatischer Klappenerkrankungen hat zugunsten der alterbedingten degenerativen Klappenerkrankungen massiv abgenommen (36). Bei Erwachsenen sind die Ursachen für eine Aortenklappenstenose das rheumatische Fieber, sekundäre Kalzifizierung einer kongenital bikuspiden Aortenklappe, und fibröskalzifizierende Veränderungen einer trikuspiden Aortenklappe (141, 150).

Bei Erwachsenen, die sich 1993 in den USA einem chirurgischen Eingriff wegen einer Aortenklappenstenose unterziehen mussten, hatten 51 % der Patienten eine kalzifizierte Aortenklappe, 36 % eine bikuspiden Aortenklappe und nur 9 % eine rheumatische Erkrankung der Aortenklappe (36).

Sabet untersuchte die Aortenklappenmorphologie von 542 Patienten mit bikuspiden Aortenklappen, die sich einem Aortenklappenersatz unterzogen. 75 % der Patienten hatten eine reine Aortenklappenstenose, 14 % eine reine Aortenklappeninsuffizienz, 10 % ein kombiniertes Aortenklappenvitium und 1 % eine normal funktionierende Aortenklappe (152).

Die meisten Patienten mit bikuspiden Aortenklappen entwickeln eine Verkalkung der Klappe, die in der 6. oder 7. Lebensdekade einen chirurgischen Eingriff zur Behandlung einer hochgradigen Aortenklappenstenose erforderlich macht. Nur sehr wenige Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe haben jenseits des 70. Lebensjahres noch eine normale Aortenklappenfunktion. Die histologischen Veränderungen stenotischer bikuspiden Aortenklappen ähneln denen degenerativ veränderter trikuspiden Aortenklappen. Allerdings werden Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe und signifikanter Stenose etwa zwei Jahrzehnte früher klinisch auffällig als Patienten mit einer trikuspiden Aortenklappe (18).

Obwohl die meisten Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe im späteren Leben eine Aortenklappenstenose entwickeln (142, 134), zeigen 15 bis 20 % der Patienten eine durch die gestörte Klappenanatomie bedingte Aortenklappeninsuffizienz (171, 127). Diese Patienten präsentieren sich typischerweise in der 3. oder 4. Lebensdekade mit asymptomatischen Aortenklappengeräuschen, einer Herzvergrösserung oder den klinischen Symptomen einer Aortenklappeninsuffizienz.

In der Serie von Yotsumoto waren die Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe, die aufgrund einer Aortenklappeninsuffizienz operiert werden mussten, signifikant jünger als die Patienten mit einer Aortenklappenstenose (45 Jahre vs. 60 Jahre) (189).

### **1.12.2. Aorta ascendens Aneurysma / Dilatation**

Man definiert eine aneurysmatische Aufweitung der Aorta als einen Zustand bei dem der Durchmesser der Aorta ascendens und der Aortenwurzel die Norm für das entsprechende Alter und Körpergrösse um 50 % übersteigen. Die Höhe des Risikos für weitere Komplikationen wie Rupturen und Dissektionen ist dann abhängig vom Durchmesser und Zustand der Wand der Aorta ascendens (54).

Bereits Abbot erkannte 1928 die bikuspidale Aortenklappe als unabhängigen Risikofaktor für das Entstehen von Aneurysmen und Dissektionen der Aorta ascendens (1).

Sowohl bei Patienten mit einer Aortenklappenstenose bzw. einer Aortenklappeninsuffizienz, als auch bei Patienten mit funktionell normaler bikuspidaler Klappe kann es aufgrund der veränderten Strömungsbedingungen zu einer Dilatation der Aorta ascendens kommen (189, 4).

Der Durchmesser der Aortenwurzel ist bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe signifikant grösser als bei alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollpatienten mit trikuspidaler Aortenklappe beschrieben worden (130).

### 1.12.3. Typ A-Aortendissektion

Bereits seit den Veröffentlichungen von Babes 1898 und Abbot 1928 ist bekannt, dass die bikuspidale Aortenklappe ein Risikofaktor für das Auftreten von Aortendissektionen ist (8, 1). Patienten mit einer Aortendissektion haben in 9 % der Fälle eine bikuspidale Aortenklappe. 6,1 % der Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe erleiden eine Aortendissektion. Eine Typ A-Aortendissektion tritt bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe neun mal häufiger auf als bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe. Die Patienten mit Aortendissektion und bikuspidaler Aortenklappe sind im Durchschnitt jünger als die Patienten mit Aortendissektion und trikuspidaler Aortenklappe (55 vs. 63 Jahre) (98, 140). Aortendissektionen als Komplikation einer bikuspiden Aortenklappe sind in der übergrossen Mehrzahl der Fälle Typ A-Dissektionen, eine Typ B-Aortendissektion. Findet sich nur bei wenigen Patienten (140, 144).

Eine bikuspidale Aortenklappe ist sehr häufig die Ursache einer Aortendissektion bei jungen normotensiven Patienten. Gore stellte fest, dass Patienten, die im Alter unter 40 Jahre eine Aortendissektion erleiden, in 28 % der Fälle eine bikuspidale Aortenklappen aufweisen (70).

Von 119 untersuchten Autopsiefällen mit einer Aortendissektion fand sich in einer Studie von Edwards in 9 % der Fälle eine bikuspidale Klappe (47).

Roberts sah bei 186 Patienten mit einer Typ A-Dissektion einen Anteil bikuspidaler Aortenklappen von 7,5 % (14 Patienten). Das Durchschnittsalter dieser 14 Patienten betrug 52 Jahre, 81 % dieser Patienten waren männlich (140).

In der Autopsieserie von Fenoglio, der 152 Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe analysierte, starben 5 % der Patienten an einer Aortendissektion (58).

Ando beobachtete in seiner chirurgischen Serie eine bikuspidale Aortenklappe bei 2 % der Patienten mit einer Typ A-Dissektion, 6,2% der Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe erlitten eine Aortendissektion (4).

#### 1.12.4. Endokarditis

Der bikuspiden Aortenklappe wird eine höhere Anfälligkeit gegenüber der Entstehung der Endokarditis zugeschrieben (112).

In den Autopsieserien von Roberts und Fenoglio betrug der Anteil, der von Endokarditis befallenen bikuspiden Aortenklappen 15 % bzw. 39 %. Der Altersgipfel lag im 4. und 5. Lebensjahrzehnt (143, 58). In chirurgischen Studien fand man einen Anteil endokarditisch veränderter bikuspiden Klappen von 12 % bzw. 22 % (179, 2). Im chirurgischen Krankengut von Turina war die Häufigkeit der Endokarditis bei Vorliegen trikuspiden bzw. bikuspiden Klappen mit 7,4 % bzw. 6,9 % fast identisch (178).

Der Zusammenhang zwischen bikuspiden Aortenklappe und infektiöser Endokarditis geht auf Osler zurück. In einer Serie von 800 konsekutiven Autopsien fand er 18 Patienten mit bikuspiden Aortenklappen. Bei acht dieser Patienten war eine Endokarditis die Todesursache (129).

Lamas analysierte 408 Patienten mit Aortenklappenendokarditis unter besonderer Berücksichtigung von 50 Patienten (12,3 %) mit bikuspiden Aortenklappen. Die Patienten mit bikuspiden Aortenklappen waren alle männlichen Geschlechts, das mittlere Alter betrug 39 Jahre. Die Inzidenz schwerer Komplikationen war sehr hoch (72 % Herzversagen, 30 % perianuläre Abszesse). Bereits während des initialen stationären Aufenthaltes war bei 82 % der Patienten mit bikuspiden Klappen ein chirurgischer Eingriff erforderlich (97).

In der Serie von Mills, der 41 Patienten mit bikuspiden Aortenklappen über elf Jahre beobachtete, erlitten drei Patienten eine Aortenklappenendokarditis (112).

Dyson analysierte 125 Patienten mit Endokarditis und zeigte, dass der häufigste Risikofaktor für die Entwicklung einer Endokarditis an einer nativen Aortenklappe mit 16,7 % die bikuspiden Aortenklappe war (46).



#### **1.12.5. Cerebrovaskuläre Insulte und bikuspidale Aortenklappe**

Pleet berichtete über 4 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe die transitorische ischämische Ereignisse oder cerebrale Insulte erlitten. Bei allen Patienten war eine normale cerebrale Angiographie dokumentiert und eine extrakardiale Ursache für Embolien ausgeschlossen worden.

Der Autor schlussfolgerte, dass es durch eine bikuspidale Aortenklappe zur Bildung von Mikrothromben kommen kann, die zu cerebralen Insulten führen (136).

Zur genauen Häufigkeit der klinischen Manifestationen der bikuspidalen Aortenklappe finden sich in der Literatur nur Angaben aus älteren Studien oder Schlussfolgerungen aus kleineren Untersuchungsreihen (18, 178, 45, 138, 16, 98).

#### **1.13. Chirurgische Therapie**

Bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und unterschiedlichem Ausmass der Dilatation der Aorta ascendens existiert noch kein einheitliches Therapiekonzept.

Zur Behandlung eines Aneurysmas der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe stehen verschiedene Operationsstrategien zur Verfügung:

die Implantation eines klappentragenden Konduits und Koronarreimplantation nach Bentall oder Cabrol (175, 173),

eine Aorta ascendens Reduktionsplastik mit oder ohne externem Wrapping (9, 49, 27, 147, 72, 148, 14, 114),

die Rekonstruktion der Aortenklappe in Kombination mit dem prothetischen Ersatz der Aorta ascendens (37, 159, 85, 91, 92) oder das Operationsverfahren nach Ross (44, 157, 56).

Die Indikation für einen Eingriff an der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe ist gegeben, wenn der Durchmesser des Gefässes mehr als 5 cm beträgt (4, 111).

Die Aorta ascendens Reduktionsplastik ist sehr gut geeignet für Patienten, bei denen die Aufweitung der Aorta durch hämodynamische Belastungen aufgrund einer erkrankten Aortenklappe entstanden ist und zu einer asymmetrischen Dilatation der Aorta ascendens geführt hat (9, 27).

Der Vorteil dieser im Vergleich zum Aorta ascendens-Ersatz weniger radikalen Operation besteht in der Erhaltung der Endothelauskleidung der Aorta ascendens, einer niedrigeren Komplikationsrate, vor allem in Bezug auf cerebrovaskuläre Insult, perioperative Myokardinfarkte und besseren Langzeitüberlebensraten (49, 27).

Egloff, Carrel und Robicsek kombinieren die Aorta ascendens Reduktionsplastik immer mit einem externen Wrapping (49, 27, 147, 148).

Sundt empfiehlt den Ersatz der Aortenklappe und der Aorta ascendens mit einem klappentragendem Konduit als Methode der ersten Wahl bei Patienten mit einem Aortenklappenvitium bei bikuspidaler Aortenklappe und Aneurysma der Aorta ascendens (166, 173).

Auch Svensson empfiehlt die Implantation eines klappentragenden Konduits für Patienten, bei denen ein Aneurysma der Aorta ascendens und eine Aufweitung der Sinus valsalvae vorliegt (175).

Die David-Operation kam initial nur bei Patienten mit normalen oder nahezu normalen Aortentaschenklappen zum Einsatz, doch in jüngerer Zeit findet sie auch bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe Anwendung (37, 172).

Die Rekonstruktion der Aortenklappe mit prothetischem Ersatz der Aorta ascendens ist eine gute Alternative zum kombinierten Ersatz von Aortenklappe und Aorta ascendens, weil das Thromboembolierisiko der rekonstruierten Klappe minimal ist (72). Schäfers berichtet über 16 Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz und Dilatation der Aorta ascendens bei bikuspidaler Aortenklappe. Der chirurgische Eingriff beinhaltete eine Aortenklappenrekonstruktion (Koaptationsnähte oder trianguläre Resektion der Raphe) und Remodeling (Aorta ascendens-Ersatz mit Reimplantation der Koronararterien) der Aortenwurzel (159).

Kadri berichtete über eine Aortenklappenrekonstruktionstechnik für Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Aortenklappenstenose. Die Methode kombiniert eine

Kommissurotomie mit der Resektion der Raphe im Bereich der einen Taschenklappe. Danach erfolgt die Resuspension der somit entstehenden zwei Taschenklappen mit Hilfe eines dreieckigen glutaraldehyd-fixierten autologen Perikardpatches. Mit Hilfe dieser Methode wird die Aortenklappenstenose beseitigt, die native Aortenklappe wird erhalten und eine trikuspide Klappe mit verbesserter Koaptation der Taschenklappen geschaffen (85).

Casselman untersuchte die Dauerhaftigkeit der Aortenklappenrekonstruktion bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Klappeninsuffizienz infolge eines Prolapses der Taschenklappen. Die Operation bestand in einer triangulären Resektion oder Plikation der betroffenen Taschenklappen. Die mittelfristigen Ergebnisse der Operation waren gut. Nach sieben Jahren lebten 84 % der Patienten ohne Reoperation (28).

Auch Kin führte eine Aortenklappenrekonstruktion durch, die er mit einem Ersatz der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe, Aorta ascendens Aneurysma und Aortenklappeninsuffizienz kombiniert. Die Aortenklappenreparatur beinhaltete die Resektion der Raphe, Plikatur der Taschenklappen und eine subkommissurale Annuloplastie (91).

Dossche berichtet über die Anwendung der Ross-Operation bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe. Es zeigte sich, dass diese Patienten ein hohes Risiko für die Entwicklung einer Aortenklappeninsuffizienz nach Ersatz der Aortenwurzel mit einem Pulmonalisautograft haben. Er empfiehlt deshalb bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe die generelle Verwendung eines Aortenwurzelverstärkungsringes (44).

Auch Santini präsentiert 26 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe, bei denen wegen eines Aortenklappenvitiums der Ersatz der Aortenklappe mit einem Pulmonalisautograft erfolgte. Er empfiehlt diese Operation vor allem für Adoleszenten und junge Erwachsene mit einer bikuspidalen Aortenklappe (157).

## 2. ZIELE DER STUDIE

Die bikuspidale Aortenklappe gilt als Risikofaktor für das frühzeitige und häufige Auftreten von Aortenklappenvitien, Aneurysmen, Dissektionen und Endokarditiden. Die Studie soll zum einen die Häufigkeit des Auftretens dieser Komplikationen an einem grossen Patientenkollektiv mit bikuspidaler Aortenklappe ermitteln, zum anderen einen Vergleich zu Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe führen.

Mittels Angiographie soll die spezielle Morphologie der Aortenwurzel und der Aorta ascendens analysiert werden. Dabei wird ein Vergleich der im Bereich der Aortenwurzel erhobenen Messdaten zwischen Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe herbeigeführt.

Die Arbeit soll dazu beitragen, die seit langem kontrovers diskutierte Frage zu beantworten, ob die im Bereich der Aorta ascendens auftretenden Komplikationen durch die abnormale Hämodynamik bikuspidaler Aortenklappen oder durch einen ebenfalls angeborenen Wanddefekt der Aorta in diesem Bereich verursacht sind.

Durch die prospektive systematische histologische, histomorphometrische und immunhistochemische Analyse der Aortenwand von Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe mit und ohne Dilatation der Aorta ascendens und Vergleich der Daten mit geeigneten Vergleichsgruppen, soll ein möglicherweise vorhandener Strukturdefekt, der bei einem Teil der Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe zu einer Dilatation der Aorta ascendens führt, erkannt werden.

Weiterhin soll die Frage geklärt werden, ob es innerhalb der Patientengruppe mit bikuspidaler Aortenklappe Unterschiede in der Aortenwandstruktur gibt, die es erklären, dass es nur bei einem Teil dieser Patientengruppe zur Dilatation der Aorta ascendens kommt.

Durch Adaptation neuer echokardiographischer Techniken wie der Tissue Doppler-Echokardiographie, auf die Analyse der Aortenwandbewegungen, soll untersucht werden, ob zwischen Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe Unterschiede in der hämodynamischen Belastung der Aortenwand bestehen.

Ausgehend von der unterschiedlichen Einschätzung der Ätiologie und Morphologie der Veränderungen im Bereich der Aorta ascendens werden bislang verschiedene Operationsmethoden angewendet.

Das Ziel dieser Studie ist es, ein einheitliches chirurgisches Therapiekonzept für Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens zu entwickeln. Insbesondere soll die Frage beantwortet werden, ob und bei welchen Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens eine Ascendensreduktionsplastik gerechtfertigt ist und bei welchen Patienten der prothetische Ersatz des Gefäßes erforderlich ist.

### **3. MATERIAL UND METHODEN**

Im folgenden Kapitel werden Material und Methoden der insgesamt sechs im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studien unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Fragestellungen separat aufgeführt.

#### **3.1. Unterschiede in den klinischen Manifestationen bei Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe und notwendiger Operation an der Aortenklappe und/oder Aorta ascendens**

##### **3.1.1. Gruppeneinteilung, Ein- und Ausschlusskriterien**

Im Zeitraum von Januar 1996 bis Januar 2001 führten wir an unserer Klinik bei 2570 erwachsenen Patienten (Alter  $\geq$  16 Jahre) eine primäre Aortenklappenoperation und/oder einen primären Eingriff im Bereich der Aorta ascendens durch.

Entsprechend des intraoperativen morphologischen Befundes wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1: Patienten mit bikuspider Aortenklappe (n=555),

Gruppe 2: Patienten mit trikuspider Aortenklappe (n=2015).

Patienten mit einem zusätzlichen Eingriff im Bereich der Mitral-, Trikuspidal- oder Pulmonalklappe bzw. einer Koronarrevaskularisation wurden in die Studie eingeschlossen.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einem Marfan-Syndrom und einer Chromosomenanomalie.

### 3.1.2. Datenquellen und erfasste Parameter

Prospektiv wurde mit Hilfe einer computergestützten Erfassung folgende Daten der Patienten ermittelt:

- das Alter der Patienten zum Zeitpunkt des operativen Eingriffes,
- das Geschlecht,
- anamnestic Angaben zu vorausgegangenen Herzoperationen oder einer früher erlittenen Endokarditis,
- Angaben über die Indikation, die Art und den Umfang des aktuellen Eingriffes,
- echokardiographische Befunde zur Art des/ der Klappenvitien,
- echokardiographische, angiographische und computertomographische Messwerte des Durchmessers der Aorta ascendens.

Eine begleitende koronare Herzkrankheit wurde miterfasst, wenn Stenosen der Koronararterien mit einer Lumeneinengung von  $\geq 70\%$  vorlagen, die innerhalb der gleichen Sitzung mit einer Bypassoperation versorgt wurden.

Einen Gefäßsdurchmesser der Aorta ascendens von  $\geq 3,8$  cm definierten wir bereits als leichte Dilatation, Patienten mit einem Gefäßsdurchmesser der Aorta ascendens von  $\geq 4,5$  cm wurden gesondert analysiert.

### **3.1.3. Statistische Methoden**

Für die statistische Auswertung wurden quantitative Parameter mit Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Gruppenunterschiede wurden mittels  $\chi^2$ -Test oder T-Test ermittelt. Der Einfluss verschiedener Parameter auf eine definierte Zielgrösse wurde durch logistische Regression berechnet.

## **3.2. Analyse der Konfiguration der Aorta ascendens und des Musters der Koronararterienversorgung bei Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe**

### **3.2.1. Patientengruppen**

Wir führten eine retrospektive Analyse der Aortographien von 257 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe mit oder ohne Dilatation der Aorta ascendens durch. Als Kontrollgruppe dienten 154 Patienten mit einem Aortenklappenvitium und Dilatation der Aorta ascendens bei trikuspidaler Aortenklappe, sowie 50 konsekutive Patienten mit koronarer Herzkrankheit, trikuspidaler Aortenklappe und normaler Konfiguration der Aorta ascendens.

Einschluss in die Studie fanden nur Patienten, bei denen die Herzkatheteruntersuchung an unserer Einrichtung durchgeführt und das Vorliegen einer bikuspidalen Aortenklappe intraoperativ eindeutig festgestellt wurde.

Die Patienten wurden hinsichtlich der Auswertung in vier Gruppen mit folgenden Charakteristika eingeteilt:

1. Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe ohne Dilatation der Aorta ascendens:  
Zu dieser Gruppe zählten 78 Patienten mit einem mittleren Alter von  $56,4 \pm 11,5$  Jahren. 21 dieser Patienten waren weiblich (26,9 %). Bei 55 Patienten (70,5 %) war die Indikation für den klappenchirurgischen Eingriff eine Aortenklappenstenose, bei 13 (16,6 %) eine Klappenregurgitation und bei zehn (12,9 %) ein kombiniertes Aortenklappenvitium. Der Durchmesser der Aorta ascendens war mit weniger als 3,8 cm normal.



2. Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe und einer Dilatation der Aorta ascendens:

Alle 179 Patienten dieser Gruppe hatten eine Dilatation der Aorta ascendens mit einem Gefäßdurchmesser von  $\geq 3,8$  cm und unterzogen sich einem Aortenklappenersatz in Kombination mit einer Aorta ascendens Reduktionsplastik bzw. einem Ersatz der Aorta ascendens. Das mittlere Alter betrug  $56,6 \pm 12,2$  Jahre, 47 Patienten (26,3 %) waren weiblich. Bei 88 (49,1 %) Patienten lag eine Aortenklappenstenose vor, bei 46 (25,7 %) eine Klappenregurgitation und bei 35 (19,6 %) ein kombiniertes Aortenklappenvitium. Zehn Patienten (5,6 %) hatten eine funktionell normale Aortenklappe.

3. Patienten mit koronarer Herzerkrankung, trikuspiden Aortenklappe und normaler Konfiguration der Aorta ascendens:

In diese Gruppe nahmen wir 50 konsekutive Patienten auf, die sich einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation unterzogen. Das mittlere Alter der Patienten betrug  $66,1 \pm 9,7$  Jahre, sieben Patienten waren weiblich (14 %).

4. Patienten mit trikuspidem Aortenklappenvitium und Dilatation der Aorta ascendens:

Bei dieser Patientengruppe bestand ein Aortenklappenvitium, das zu einer manifesten Dilatation der Aorta ascendens geführt hatte. Im Rahmen des herzchirurgischen Eingriffs wurde bei diesen Patienten eine Aortenklappenersatzoperation und eine Reduktionsplastik der Aorta ascendens durchgeführt. Patienten mit einem primären Aneurysma der Aorta ascendens wurden ausgeschlossen. Die Gruppe bestand aus 154 Patienten mit einem mittleren Alter von  $60,9 \pm 11,0$  Jahren. 58 der Patienten (37,6 %) waren weiblich. Die Indikation für den klappenchirurgischen Eingriff war bei 81 (52,6 %) der Patienten eine Aortenklappenstenose, bei 44 (28,6 %) eine Klappenregurgitation und bei 29 (18,8 %) ein kombiniertes Aortenklappenvitium.

### **3.2.2. Bestimmung der Durchmesser von Aortenwurzel und Aorta ascendens**

Zur Bestimmung der Durchmesser von Aortenwurzel und Aorta ascendens führten wir bei allen Patienten eine retrospektive Vermessung der Aortographien der Aorta ascendens auf vier Ebenen in Systole in LAO-Projektion (linksanteriore schräge Projektion) durch (Abb. 3).

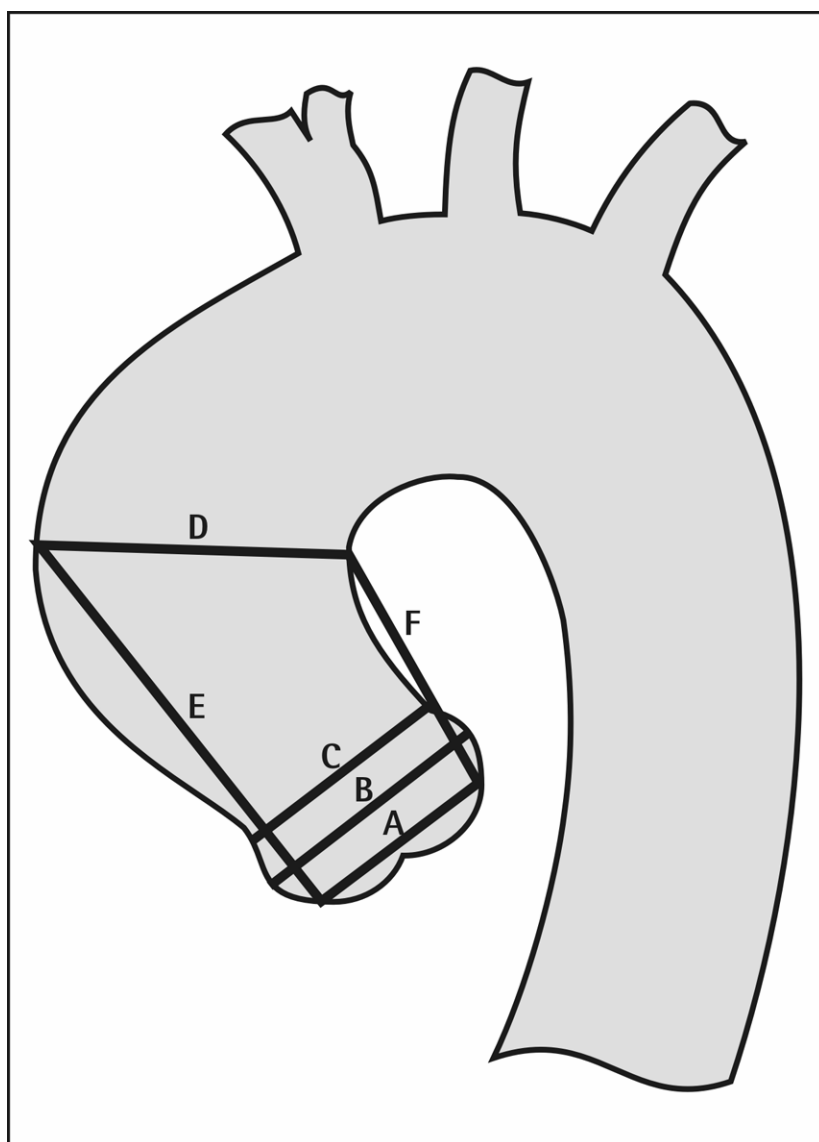
Dabei wurden die Diameter

- der Aortenklappenebene (A),
- der maximalen Ausdehnung im Bereich der Sinus valsalvae (B),
- im Bereich des sinutubulären Überganges (C) und
- der Aorta ascendens (D) ermittelt

Zusätzlich wurde die Distanz zwischen der Aortenklappenebene und dem Punkt des maximalen Durchmessers der Aorta ascendens an der äusseren (E) und inneren Kurvatur (F) der Aorta ascendens abgemessen (Abb. 3).

Abb. 3:

Zeichnung der Aorta ascendens mit den entsprechenden Messpunkten (A - Aortenklappenebene, B - Sinus valsalvae, C - sinutubulärer Übergang, D - Aorta ascendens, E - Distanz zwischen Aortenklappenebene und Punkt des maximalen Durchmessers der Aorta ascendens an der äusseren Kurvatur, F - Distanz zwischen Aortenklappenebene und Punkt des maximalen Durchmessers der Aorta ascendens an der inneren Kurvatur)



### **3.2.3. Bestimmung der Konfiguration der Aorta ascendens**

Entsprechend den bekannten Basiskonfigurationen der Aorta ascendens (Abb. 4 und Abb. 5) wurde die Konfiguration der Aorta ascendens als normal, marfanoid, aneurysmatisch oder als Dilatation im Bereich der Gefäßkonvexität klassifiziert.

Die marfanoide Konfiguration ist gekennzeichnet durch eine zwiebelartige Auftreibung der Aortenwurzel mit Annulusektasie und Aufweitung im Bereich der Sinus valsalvae und des sinutubulären Überganges. Die Aorta ascendens kann in ihrem distalen Abschnitt bereits wieder einen normalen Durchmesser aufweisen.

Bei einem Aneurysma der Aorta ascendens beginnt die Durchmesserzunahme bei meist normalem Aortenklappendurchmesser und normaler Weite der Sinus valsalvae erst im Bereich des sinutubulären Überganges und erreicht ihr Maximum im mittleren Bereich der Aorta ascendens. Der Prozess setzt sich in unterschiedlichem Ausmass bis in den Aortenbogen hinein fort. Das Aneurysma entwickelt sich sowohl nach lateral als auch nach medial und führt zur Aufhebung bzw. Umkehr der inneren Krümmung der Aorta ascendens.

Eine Dilatation der Aorta ascendens ist dadurch gekennzeichnet, dass es bei normaler Aortenwurzel zur Aufweitung der Aorta ascendens im Bereich der Konvexität des Gefässes kommt. Die innere Krümmung der Aorta ascendens bleibt charakteristischer Weise erhalten.

Abb. 4:

Zeichnerische Darstellung der vier Hauptkonfigurationen der Aorta ascendens.

A: normal,

B: marfanoid,

C: Aneurysma,

D: Dilatation im Bereich der Gefäßkonvexität

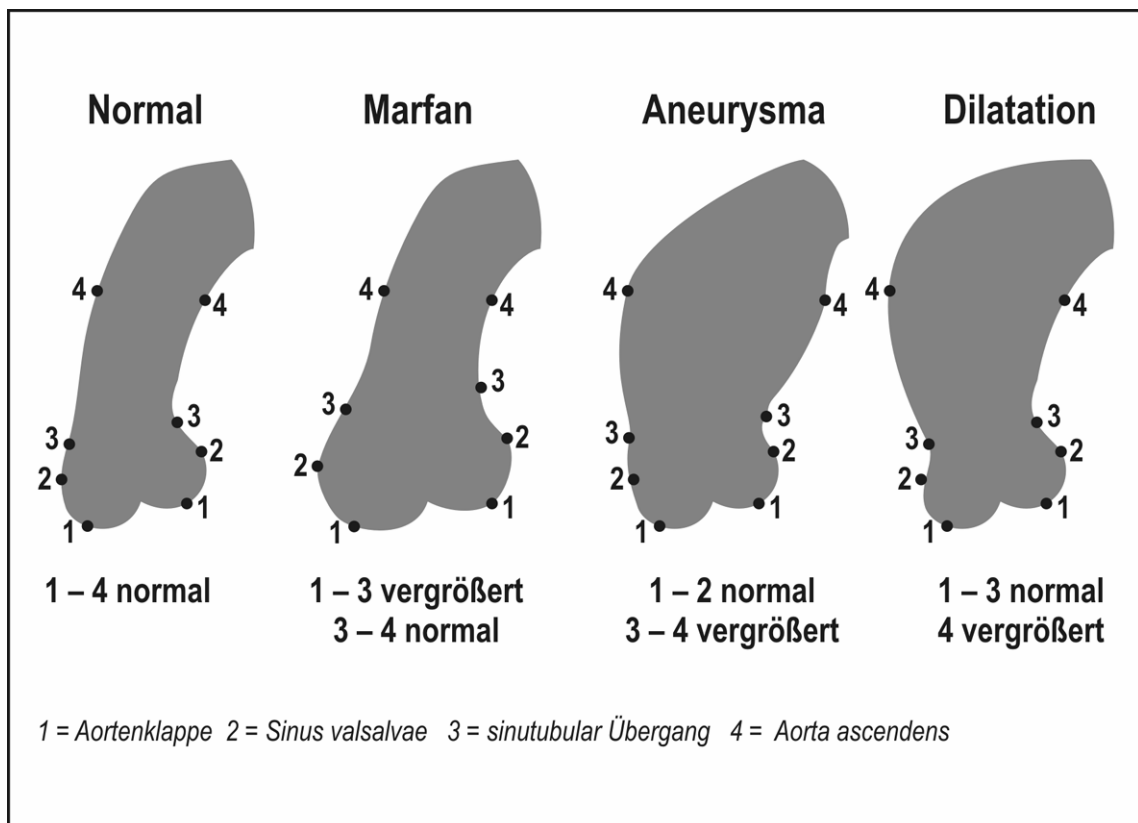


Abb. 5:

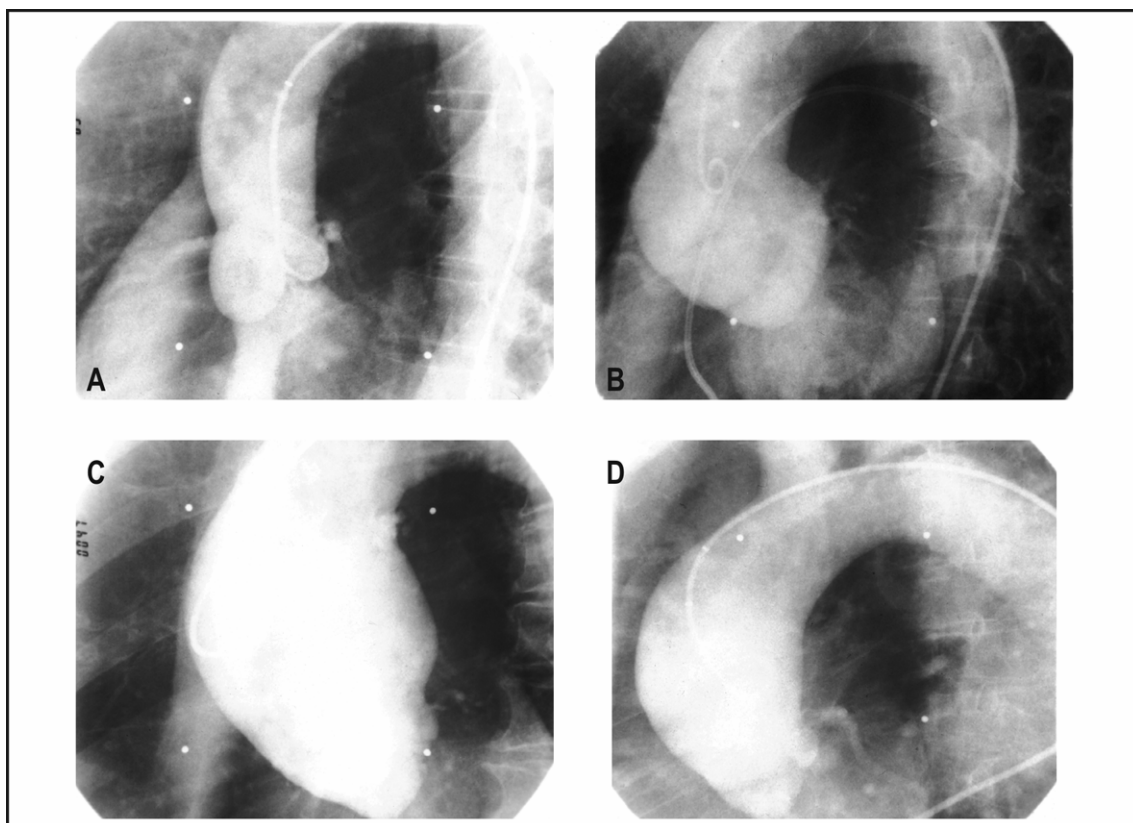
Aortographie der Aorta ascendens in LAO-Projektion bei Patienten mit

A: normaler Konfiguration;

B: marfanoider Konfiguration;

C: Aorta ascendens Aneurysma und

D: Dilatation im Bereich der Gefäßkonvexität.



### **3.2.4. Analyse der Koronararteriendominanz**

Die Koronarangiographien aller Patienten wurden hinsichtlich ihres koronararteriellen Versorgungsmusters analysiert. Dominanz der linken Kranzarterie besteht, wenn der Ramus interventrikularis posterior und die linksventrikulären posterolateralen Äste aus der A. circumflexa entspringen. Rechtsdominanz liegt vor, wenn diese Äste aus der distalen rechten Kranzarterie entspringen. Beim Indifferenztyp gibt die rechte Koronararterie einen Ramus interventrikularis posterior ab, erstreckt sich jedoch nicht bis jenseits der Crux cordis (75).

### **3.2.5. Statistische Methoden**

Für die statistische Analyse verwendeten wir den Student's t-test. Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als signifikant betrachtet.

## **3.3. Morphometrische Analyse der Aortenmedia bei Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe**

### **3.3.1. Studiengruppe**

Untersucht wurden Aortenwandsegmente aus dem Bereich der Aorta ascendens von 107 Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe, die sich an unserer Einrichtung einer Operation an der Aortenklappe und/oder der Aorta ascendens unterzogen.

Es handelte sich um 31 weibliche und 76 männliche Patienten mit einem mittleren Alter von  $60,9 \pm 12,8$  Jahre.

Es wurden nur Patienten mit einer eindeutig bikuspiden Aortenklappe, bestätigt durch die intraoperative anatomische Beurteilung und durch die Krankenanamnese, in die Gruppe aufgenommen. Patienten, deren Aortenklappe im Laufe des Lebens durch pathologische Prozesse funktionell bikuspid geworden war, wurden ausgeschlossen. Die Indikation für den klappenchirurgischen Eingriff

war bei 50 (47 %) Patienten eine Aortenklappenstenose, bei 28 (26 %) eine Aortenklappenregurgitation und bei 25 (23 %) ein kombiniertes Aortenklappenvitium.

Bei vier Patienten bestand eine funktionell normale Aortenklappe. In diesen vier Fällen wurde ausschliesslich eine Reduktionsplastik der Aorta ascendens durchgeführt.

### **3.3.2. Kontrollgruppe**

Als Kontrollgruppe dienten Aortenwandsegmente der Aorta ascendens von 61 herzchirurgischen Patienten mit einem Aortenklappenvitium bei trikuspidaler Aortenklappe mit oder ohne Dilatation der Aorta ascendens. Es handelte sich um 24 weibliche und 37 männliche Patienten mit einem mittleren Alter von  $59,5 \pm 14,3$  Jahren. Patienten mit einer Erkrankung der Aortenklappe in Kombination mit einer Bindegewebserkrankung wurden ausgeschlossen.

Als Indikation für den klappenchirurgischen Eingriff lag bei 35 Patienten (57 %) eine Aortenklappenstenose, bei 18 (30 %) eine Aortenklappenregurgitation und bei acht (13 %) ein kombiniertes Aortenklappenvitium vor.

Es bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen dem mittleren Alter der Patienten der Studien- und der Kontrollgruppe ( $p = 0,141$ ).

### **3.3.3. Präoperative und intraoperative Untersuchungen und Gewinnung der Aortenwandprobe**

Die Klassifizierung der Aortenklappe als bikuspidale bzw. trikuspidale Klappe erfolgte präoperativ mittels Echokardiographie und Angiographie. Die Diagnose wurde durch die intraoperative Inspektion bestätigt.

Die Operation erfolgte mittels aorto-atrialer Kanülierung für den Anschluss der Herz-Lungen-Maschine unter Verwendung kalter kristalloider Kardioplegielösung und mässiggradiger Hypothermie von  $30^\circ \text{C}$ . Die Aortenkanüle wurde im Bereich des proximalen Aortenbogens platziert. Die Eröffnung der Aorta erfolgte durch eine Inzision entlang der Vorderfläche der Aorta mit Richtung in den nonkoronaren Sinus



valsalva. Unmittelbar nach der Inzision wurde das Aortenwandpräparat durch die Exzision eines mindestens 3 x 8 mm grossen Stückes Aortenwand im Bereich der Konvexität der Aorta ascendens etwa 2 bis 4 cm oberhalb der Aortenklappenebene entnommen. Die exzidierten Aortenwandsegmente wurden in zehnprozentiger neutral gepufferter Formalinlösung fixiert.

Bei Vorliegen einer Durchmesserergrößerung der Aorta ascendens, erfolgte eine Aorta ascendens Reduktionsplastik auf normale Durchmesserwerte durch Entfernung eines elliptischen Streifens Aortenwand von beiden Seiten der Aortotomie (10).

Dem Durchmesser der Aorta ascendens entsprechend wurden die Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe in folgende drei Untergruppen eingeteilt:

1. Patienten ohne Dilatation der Aorta ascendens (Durchmesser kleiner als 38 mm),
2. Patienten mit einer mässiggradigen Dilatation (Durchmesser zwischen 38 und 49 mm) und
3. Patienten mit einer schweren Dilatation der Aorta ascendens (Durchmesser 50 mm und mehr).

Eine normale Aorta ascendens ohne Dilatation lag bei 34 Patienten mit bikuspidaler und bei 29 Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe vor, eine mässiggradige Dilatation der Aorta ascendens bei 43 Patienten mit bikuspidaler und 20 Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe, eine schwere Dilatation der Aorta ascendens bei 30 Patienten mit bikuspidaler und zwölf Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe.

### 3.3.4. Histologische Untersuchungen

An den speziell aufbereiteten Aortenwandpräparaten wurden folgende Strukturen vermessen:

- die Gesamtdicke der Aortenmedia,
- die Stärke der elastischen Lamellen der Aortenmedia und
- die Distanzen zwischen den elastischen Lamellen.

Die morphometrischen Messungen wurden mit einem automatischen Mikroskopbild-Analysesystem KS 400. Version 3.2. "Vision" (Carl Zeiss, Germany) durchgeführt.

Die histologischen Präparate wurden vorher mit Elastica van Gieson Färbung behandelt (Abb. 6A). Auf dem Monitorbild wurden die elastischen Lamellen der Aortenmedia farbmarkiert (Abb. 6B) und durch Entfernung der dünnen Unterstützungsmembranen selektiert (Abb. 6C).

An multiplen Messpunkten erfolgte dann die Bestimmung der Dicke der elastischen Lamellen der Aortenmedia und der Distanzen zwischen den elastischen Lamellen. Dabei wurden an 200 Messpunkten an 73 Orten auf jedem Präparat Messungen durchgeführt (Abb. 6D).

Die multiplen Messwerte wurden als ein einzelner Mittelwert für jeden Patienten aufgezeichnet.

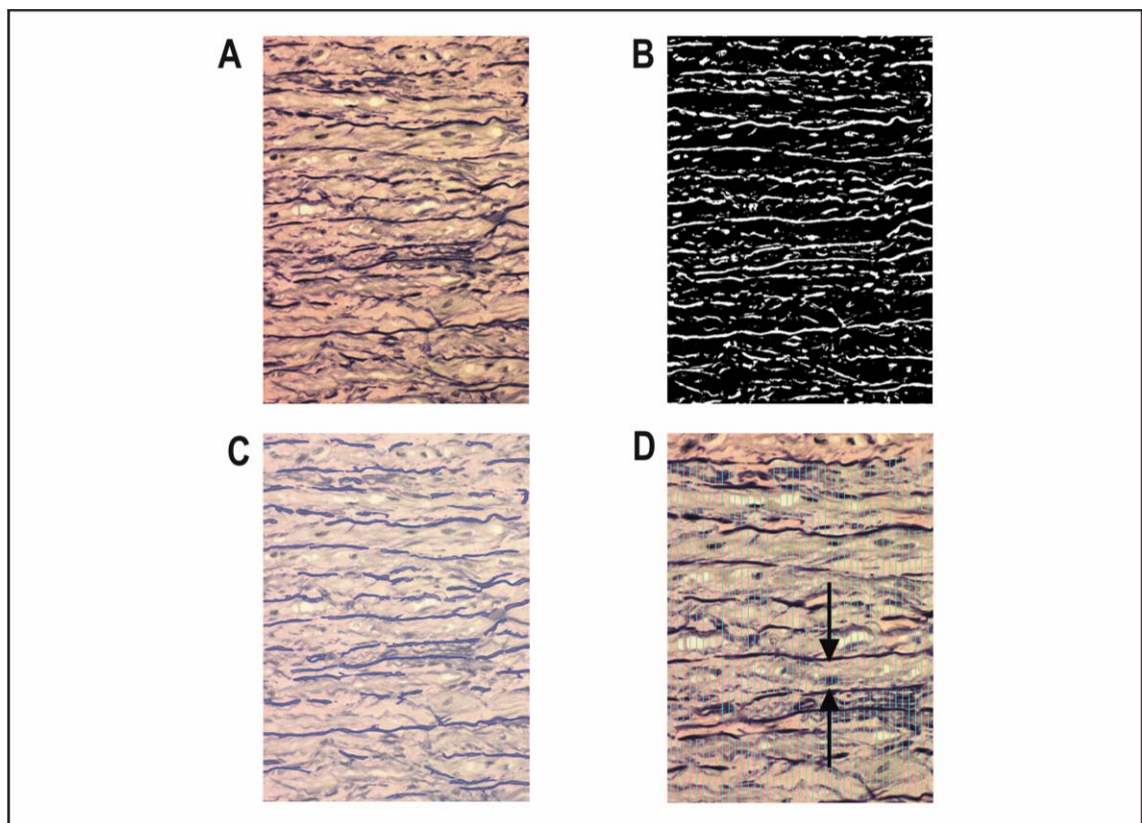
Abb. 6:

Vorbereitung der Messungen mit dem Mikroskopbild-Analysesystem.

Die histologischen Präparate werden mit Elastica van Gieson-Färbung präpariert (A). Die elastischen Lamellen der Aortenmedia werden farbmarkiert (B) und durch Entfernung der dünnen Unterstützungsmembranen selektiert (C).

Die Messlinien werden im Bild eingebracht (D).

Die Pfeile zeigen auf zwei elastische Lamellen und die dazwischenliegende Distanz, die vermessen werden soll.



Die Einwilligung zur Teilnahme an der Studie lag nach Aufklärung von jedem Patienten vor, ebenso die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission. (Medizinische Fakultät der Humboldt-Universität zu Berlin, Campus Virchow-Klinikum, Ethik-Kommissionsantrag 12/2000)

### **3.3.5. Statistische Methoden**

Die statistische Analyse wurde mit dem Student's t-Test durchgeführt. Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als signifikant betrachtet.

## **3.4. Verhältnis von Aortenwandveränderungen und Aortendurchmesser bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe**

### **3.4.1. Studiengruppe**

Wir untersuchten die histologischen Präparate der Aortenwand von 107 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe.

Es handelte sich um 31 weibliche und 76 männliche Patienten mit einem mittleren Alter von  $60,9 \pm 12,8$  Jahre, die aufgrund eines Aortenklappenvitiums und/oder einer Aorta ascendens-Dilatation operiert wurden.

### **3.4.2. Entnahme und Aufbereitung der Aortenwandprobe**

Bei allen Patienten wurde im Rahmen des herzchirurgischen Eingriffes eine ca. 3 x 8 mm grosse Probe der Aortenwand entnommen.

Die Materialgewinnung erfolgte prospektiv, nachdem eine positive Begutachtung der Studie durch die zuständige Ethik-Kommission stattgefunden hatte.

Patienten mit Bindegewebserkrankungen sowie Patienten mit komplexen kardiovaskulären Fehlbildungen wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Die Gewebeentnahme wurde in dem der äusseren Kurvatur des Gefässes benachbarten Bereich der Aortotomie, ca. 4 cm oberhalb des Klappenannulus in der Region des vermuteten Punktum maximum des Jeteffektes der Klappe, durchgeführt.

Die Gewebeproben wurden sofort nach Entnahme in zehnprozentiger neutral gepufferter Formalinlösung fixiert und später in folgenden Färbungen:

- Hämatoxylin Eosin,
- Elastica van Gieson,
- alpha-Aktin,
- Alcianblau / van Gieson aufbereitet.

Die Diagnose der bikuspiden Aortenklappe erfolgte mittels transösophagealer Echokardiographie und Angiographie und wurde durch die intraoperative Beurteilung bestätigt.

Anhand des präoperativ mittels Computertomographie, Angiographie oder Echokardiographie festgestellten Durchmessers der Aorta ascendens wurden die Patienten in drei Gruppen eingeteilt:

Gruppe 1: Aorta ascendens-Durchmesser < 3,8 cm;

Gruppe 2: Aorta ascendens-Durchmesser  $\geq$  3,8 - 4,9 cm und

Gruppe 3: Aorta ascendens-Durchmesser  $\geq$  5,0 cm.

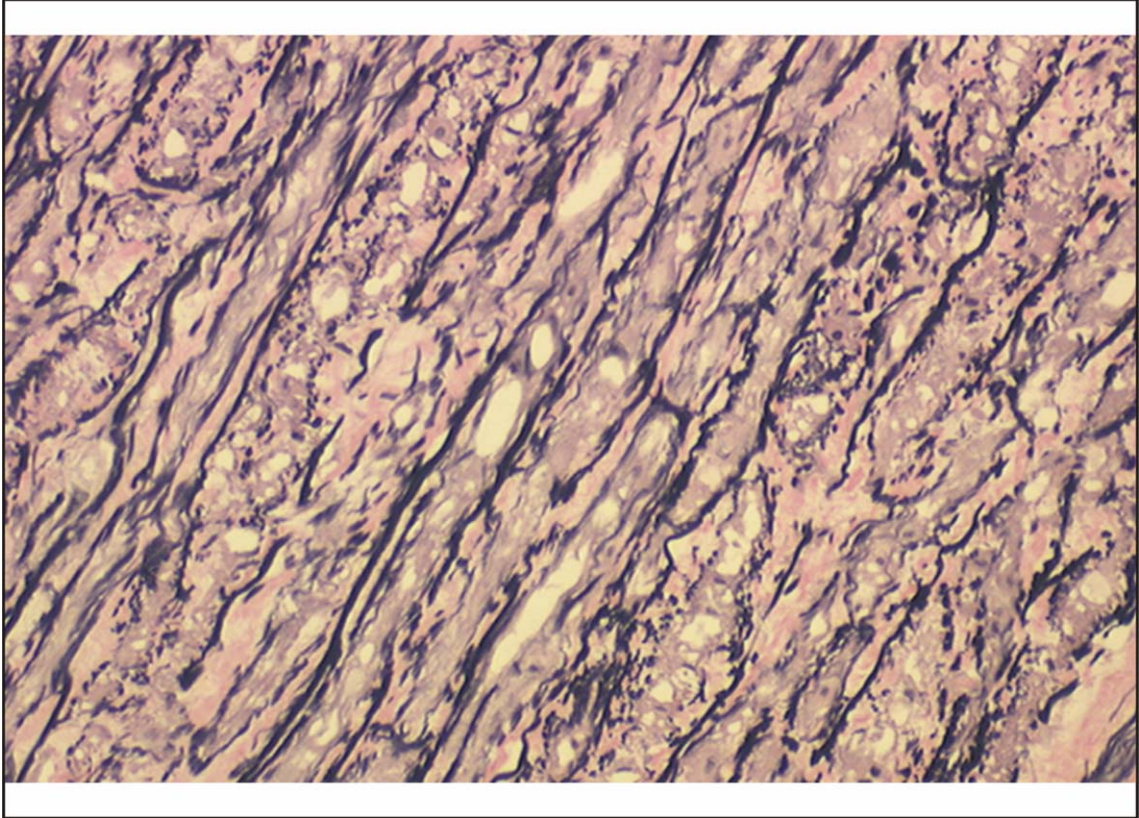
### **3.4.3. Definition der histologischen Zeichen einer Aortendilatation und eines Aortenaneurysmas**

Aortenwandveränderungen im Sinne einer Dilatation lagen bei Vorhandensein folgender histologischer Befunde vor (Abb. 7):

- anatomisch regelhafte Gefäßwandarchitektur,
- Streckung der elastischen Membranen bei paralleler Anordnung,
- Zunahme des intralamellären Raumes,
- Fragmentation elastischer Membranen,
- zystische Medianekrose Grad 1 nach Schlatman/ Becker (161).

Abb. 7:

Aortenwandpräparat in Elastica van Gieson-Färbung mit einem für eine Dilatation typischen histologischen Befund (200x)



Als schwerere histologische Veränderungen werteten wir:

- erhebliche Störungen der Gefässwandarchitektur (Abb. 8) mit Verlust von elastischen Fasern und glatten Muskelzellen,
- Vernarbungen im Bereich der Media;
- Verkalkungen,
- Rundzellinfiltrate,
- Proliferation und Fibrosierungen der Adventitia,
- sowie eine zystische Medianekrose Grad 2 oder 3 nach Schlatman/ Becker (161).

Schlatman und Becker teilten die zystische Medianekrose in folgende drei Schweregrade ein:

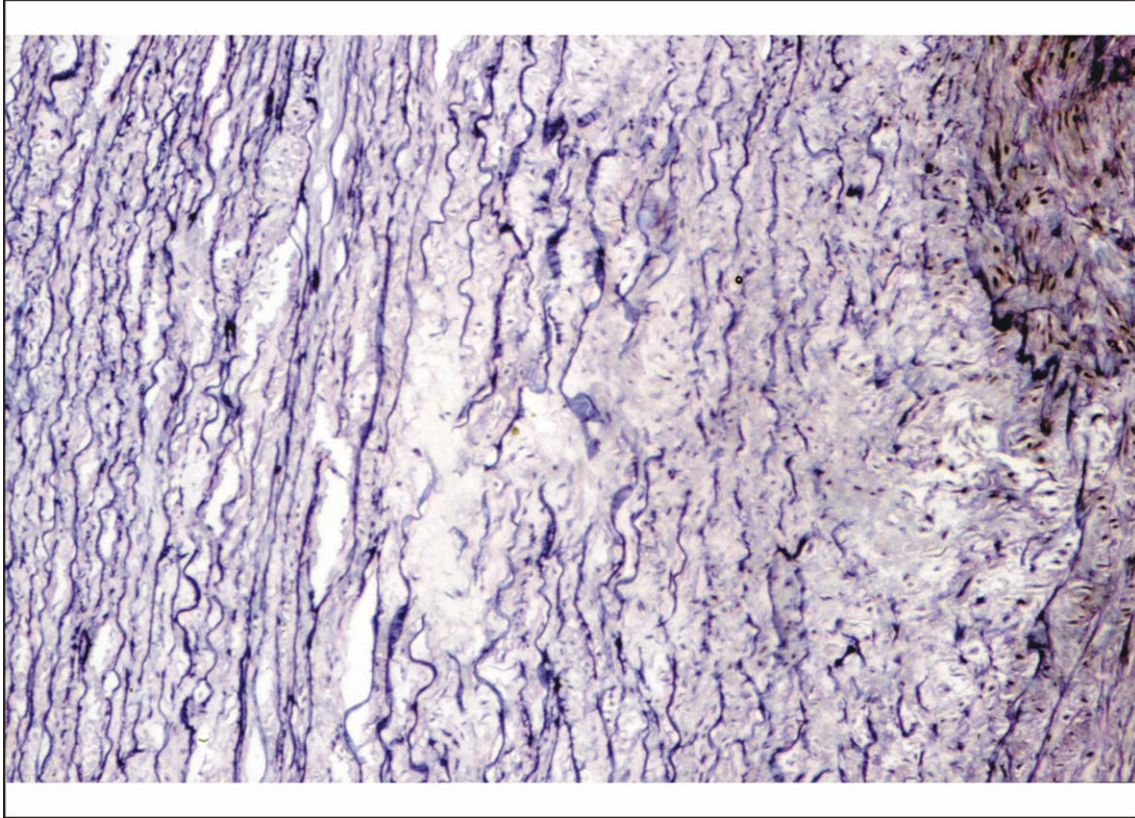
- Grad 1:  
kleine Zysten innerhalb einer lamellären Einheit (bestehend aus zwei benachbarten elastischen Membranen und den dazwischenliegenden glatten Muskelzellen),
- Grad 2:  
grössere und zahlreichere Zysten, sodass die gesamte Breite einer lamellären Einheit bedeckt ist,
- Grad 3:  
grosse Zysten, die sich über mehr als eine lamelläre Einheit erstrecken (161).

Die histologischen Untersuchungen erfolgten ausschliesslich von einem erfahrenen, auf Herz-und Gefässanomalien spezialisierten Pathologen jedoch ohne Kenntnis des Durchmessers der Aorta ascendens und der Aortenklappenmorphologie. Jedes Präparat wurde entsprechend des schwersten vorliegenden Befundes klassifiziert.



Abb. 8:

Aortenwandpräparat in Elastica van Gieson-Färbung mit ausgeprägter zystischer Medianekrose (200x).





#### **3.4.4. Statistische Methoden**

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem  $\chi^2$ -Test und ANOVA-Analyse als Globaltest durchgeführt.

### **3.5. Analyse der regionalen Unterschiede der hämodynamischen Belastung der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe**

#### **3.5.1. Patientengruppen**

Wir führten prospektiv bei 58 konsekutiven Patienten, die sich einem Aortenklappenersatz aufgrund einer Aortenklappenstenose unterziehen mussten, eine echokardiographische Untersuchung durch. In die Studie wurden nur Patienten mit einem Durchmesser der Aorta ascendens von  $\leq 4,5$  cm eingeschlossen. Entsprechend den echokardiographischen und intraoperativen Befunden wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt:

Gruppe A:

26 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe mit einem mittleren Alter von  $61 \pm 10,2$  Jahre, davon waren 14 Patienten männlich und

Gruppe B

32 Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe mit einem mittleren Alter von  $65 \pm 10,4$  Jahren, davon waren 25 Patienten männlich.

### **3.5.2. Echokardiographische Untersuchung, einschliesslich Tissue Doppler-Untersuchung**

Die echokardiographische Untersuchung (Gerät ALOKA SDD 5.500 der Fa. Aloka) erfolgte von transthorakal aus parasternaler Ableitposition in Langer-Achse-Projektion mit einem 3,5 MHz Schallkopf.

Der maximale Durchmesser der Aorta ascendens wurde in 2D-Ansichten im diastolischen Standbild bestimmt und der Druckgradient über die Aortenklappe mittels CW-Doppler festgestellt. Der end-diastolische und end-systolische Durchmesser der Aorta ascendens wurde in der M-Mode-Echokardiographie ermittelt, jeweils 4 cm oberhalb der Aortenklappenebene, in dem Bereich, in dem das Maximum des Jet-Effektes vermutet wurde. Aus den Messwerten erfolgte die Berechnung der prozentualen systolisch-diastolischen Durchmesser-Veränderungen der Aorta ascendens.

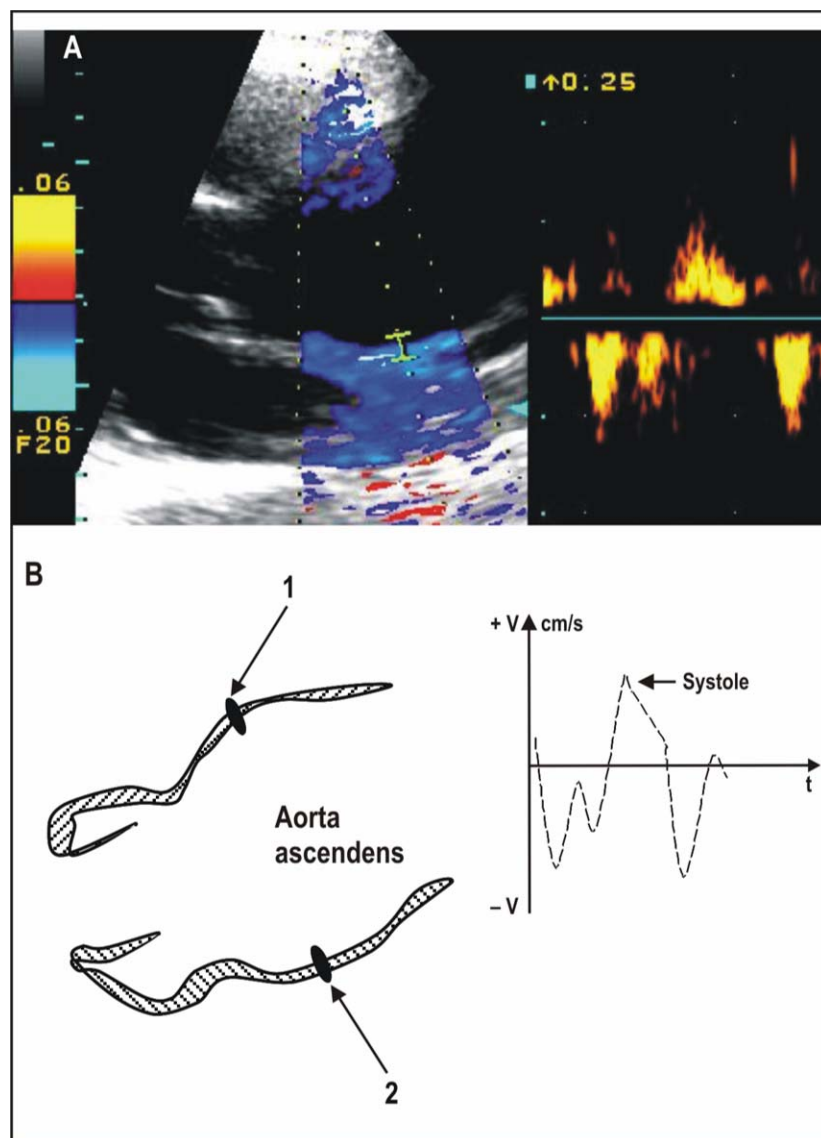
Mittels Tissue-Doppler-Untersuchung konnten wir Wandbewegungs-Geschwindigkeitsmuster für die anterolaterale und posteromediale Region der Aorta ascendens erstellen (Abb. 9).

Abb. 9:

A: Echokardiographische Darstellung der gepulsten Tissue Doppler Geschwindigkeiten der Aortenwand.

B: Schematische Erklärung der echokardiographischen Darstellung.

(1 zeigt die anterolaterale und 2 die posteromediale Region der Aorta ascendens).  
Der Pfeil zeigt die maximale systolische Wandgeschwindigkeit.



### 3.5.3. Statistische Methoden

Die Messwerte wurden als Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung ausgewiesen. Für die statistische Analyse verwendeten wir den Student's t-Test. Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als signifikant betrachtet.

## 3.6. Analyse des Verlaufes nach Aorta ascendens Reduktionsplastik bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe

### 3.6.1. Patientengruppen

Von Mai 1986 bis März 1999 unterzogen sich an unserer Einrichtung 115 Patienten (36 weiblich, 79 männlich) mit einer bikuspiden Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens einer Reduktionsplastik der Aorta ascendens in Kombination mit weiteren herzchirurgischen Prozeduren. Die Patienten waren zwischen 18 und 85 Jahre alt (mittleres Alter  $56,2 \pm 12,9$  Jahre). Die folgende Tabelle gibt eine detaillierte Auflistung der durchgeführten Operationen (Tab. 1).

Tab. 1: Art der durchgeführten Operationen

Art der Operation	Patienten (n)
Aorta ascendens Reduktionsplastik	6
Aorta ascendens Reduktionsplastik + Aortenklappenersatz	78
Aorta ascendens Reduktionsplastik + Aortenklappenersatz + externe Prothesenummantelung der Aorta ascendens	9
Aorta ascendens Reduktionsplastik + Aortenklappenersatz + aortokoronarer Bypass	18
Aorta ascendens Reduktionsplastik + Aortenklappenersatz + Mitralklappenersatz oder –rekonstruktion	4

Die Follow-up-Daten von 112 Patienten waren vollständig. Fünfundfünfzig Patienten hatten eine Aortenklappenstenose, 26 eine Aortenklappeninsuffizienz und 28 ein kombiniertes Aortenklappenvitium, sechs Patienten zeigten eine normale Aortenklappenfunktion. 106 Patienten (Gruppe 1) unterzogen sich einer Aorta ascendens Reduktionsplastik ohne und neun Patienten (Gruppe 2) mit externer Prothesenummantelung.

### **3.6.2. Untersuchungsgruppen und erfasste Parameter**

Wir analysierten retrospektiv den prä- und frühpostoperativen Durchmesser der Aorta ascendens. Nach einem mittleren Nachbeobachtungsintervall von 40 Monaten (12 bis 144 Monate) führten wir eine Nachuntersuchung zur Bestimmung des Durchmessers der Aorta ascendens durch. Die Ermittlung des präoperativen und spätpostoperativen Durchmessers der Aorta ascendens erfolgte mittels CT-Untersuchung (thorakales CT unter Verwendung von intravenösem Kontrastmittel Ultravist 370 [Iobromid], Fa. Schering). Die Bestimmung des Durchmessers der Aorta ascendens wurde in Höhe der Pulmonalarterienbifurkation durchgeführt. Die Vermessung der Aorta ascendens unmittelbar postoperativ erfolgte durch transösophageale Echokardiographie (Vario View 2.200, Aloka; rotierender Schallkopf, 5,0 MHz, Aloka). Die spätpostoperative Untersuchung erfolgte während einer ambulanten Vorstellung der Patienten in unserer Einrichtung. Von Patienten, die während des Follow-up-Zeitraumes verstarben, wurde die Todesursache durch Anfrage an den behandelnden Hausarzt in Erfahrung gebracht.

### **3.6.3. Chirurgische Technik**

Die chirurgische Standardtechnik bestand in aorto-atrialer Kanülierung für den Anschluss der Herz-Lungen-Maschine unter Verwendung kalter kristalloider Kardioplegielösung und mässiger Hypothermie von 30 °C. Die Aortenkanüle wurde bei allen Patienten im Bereich des proximalen Aortenbogens platziert (Abb. 10). Die Aorta wurde durch eine direkt unterhalb der Aortenklemme beginnende Inzision entlang der Vorderseite des Gefässes in Richtung des nonkoronaren Sinus

Valsalva eröffnet (Abb. 11 und 12). Es erfolgte dann, wie in der Mehrzahl der Patienten erforderlich, der standardmäßige Ersatz der Aortenklappe (Abb. 13). Die Aortenreduktion auf einen normalen Durchmesser wurde durch die Entfernung eines ovalen Streifens der Aortenwand im Bereich der Aortotomie-Inzision erzielt, indem von beiden Seiten der Aortotomie ein angemessen breiter Streifen Aortenwand reseziert wurde (Abb. 14 und 15). Die Aortotomie wurde zweischichtig unter Verwendung von 4-0 Polypropylene-Naht verschlossen (Abb. 16).

Die erste Nahtreihe ist eine fortlaufende Matratzennaht (Abb. 17). Anschließend wird noch eine überwendliche Naht ausgeführt. Nach ante- und retrograder Entlüftung des Herzens wird dann die Aortenklemme entfernt (Abb. 18) (11).

Abb. 10:

Intraoperativer Situs nach Kanülierung der Aorta im Bereich des proximalen Aortenbogens. Die Aorta ascendens hat einen präoperativ gemessenen Durchmesser von 46 mm. Die Aortenerweiterung betrifft vor ausschließlich die Konvexität des Gefäßes.

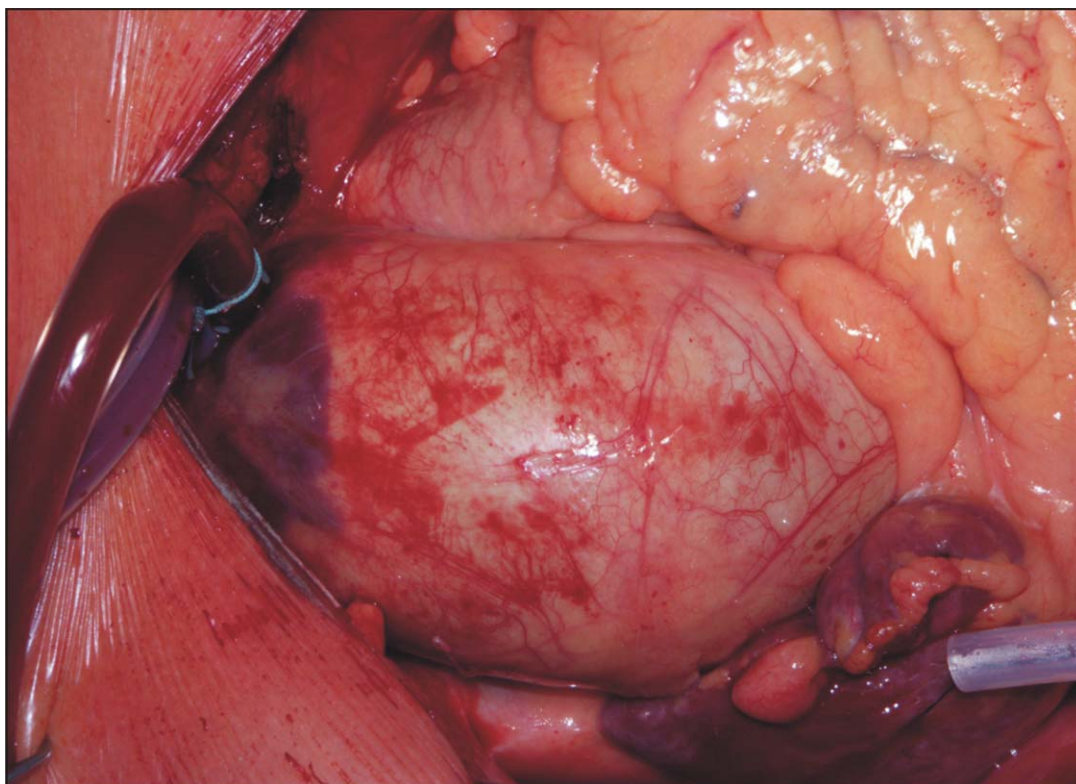


Abb. 11:

Die Reduktionsplastik beginnt mit einer Längsinzision der Aorta ascendens.

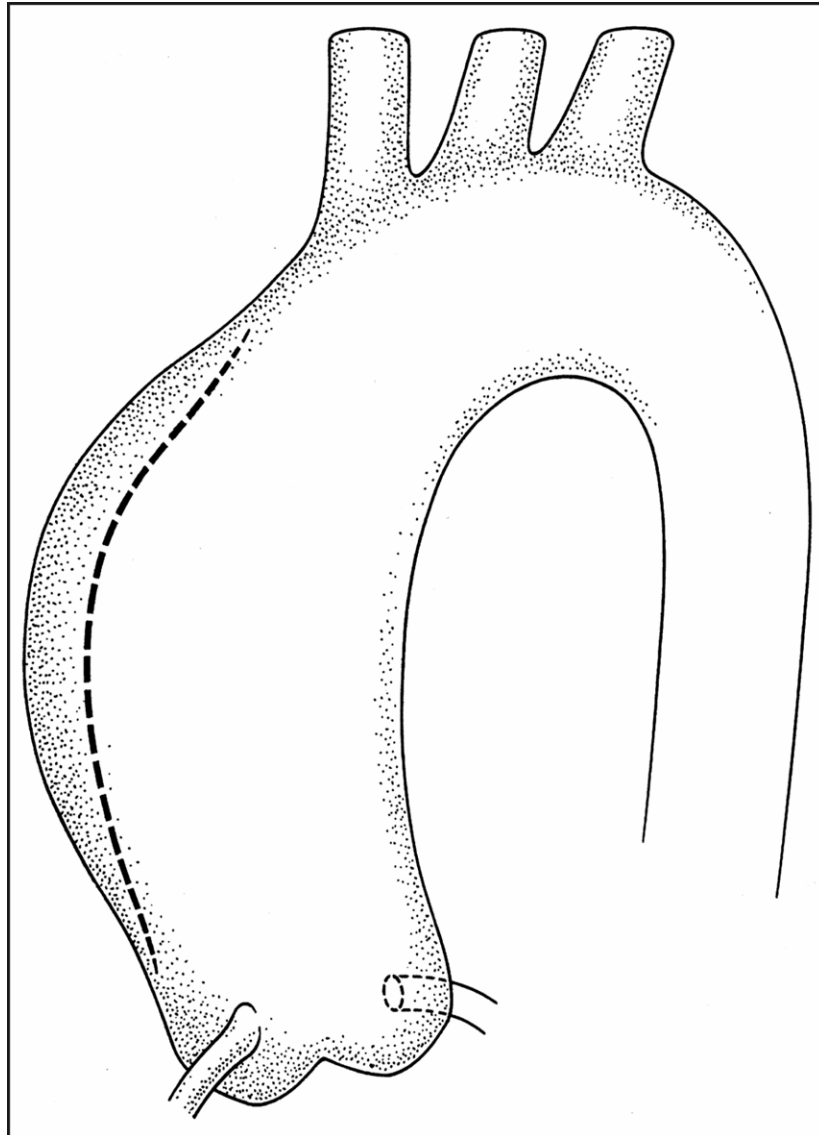


Abb. 12:

Intraoperativer Situs nach einer Längsinzision der Aorta ascendens, die von der hoch angesetzten Aortenklemme bis in den nonkoronaren Sinus hinein reicht. Die bikuspidale Aortenklappe ist schwer verkalkt und hochgradig stenotisch.

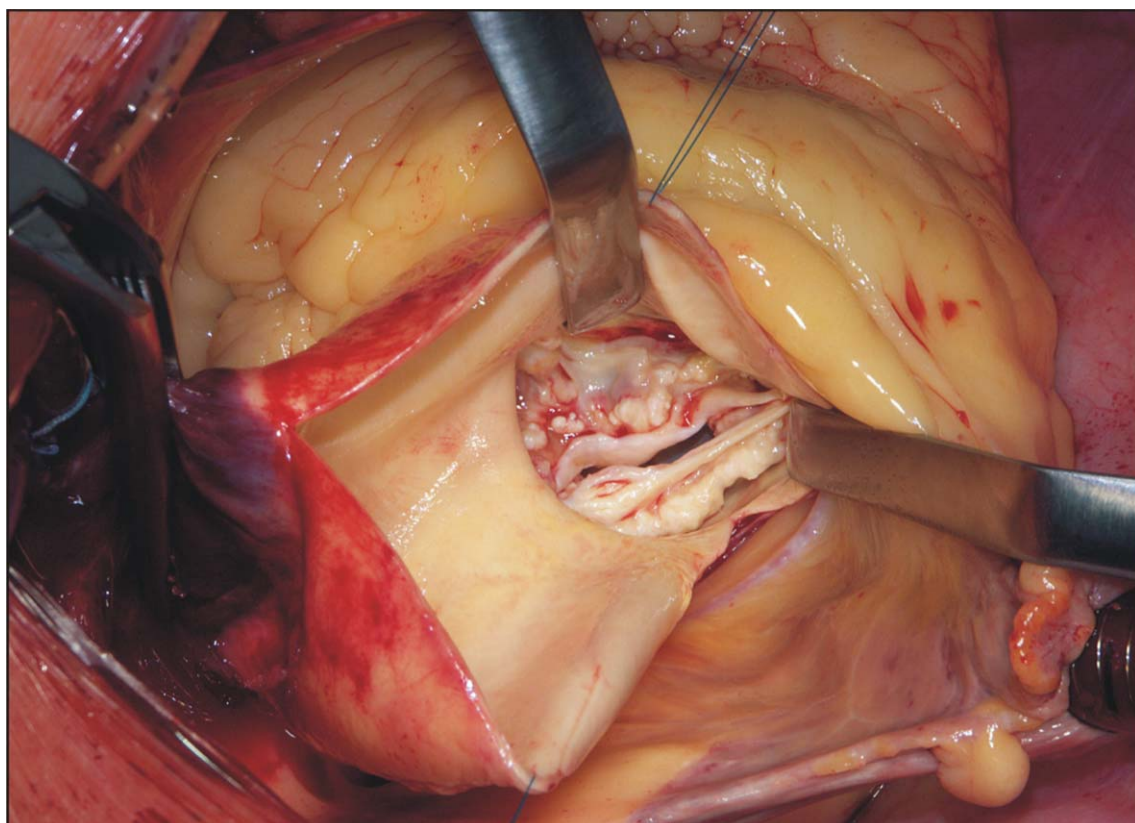




Abb. 13:

Intraoperativer Situs nach Implantation einer biologischen Aortenklappenprothese.

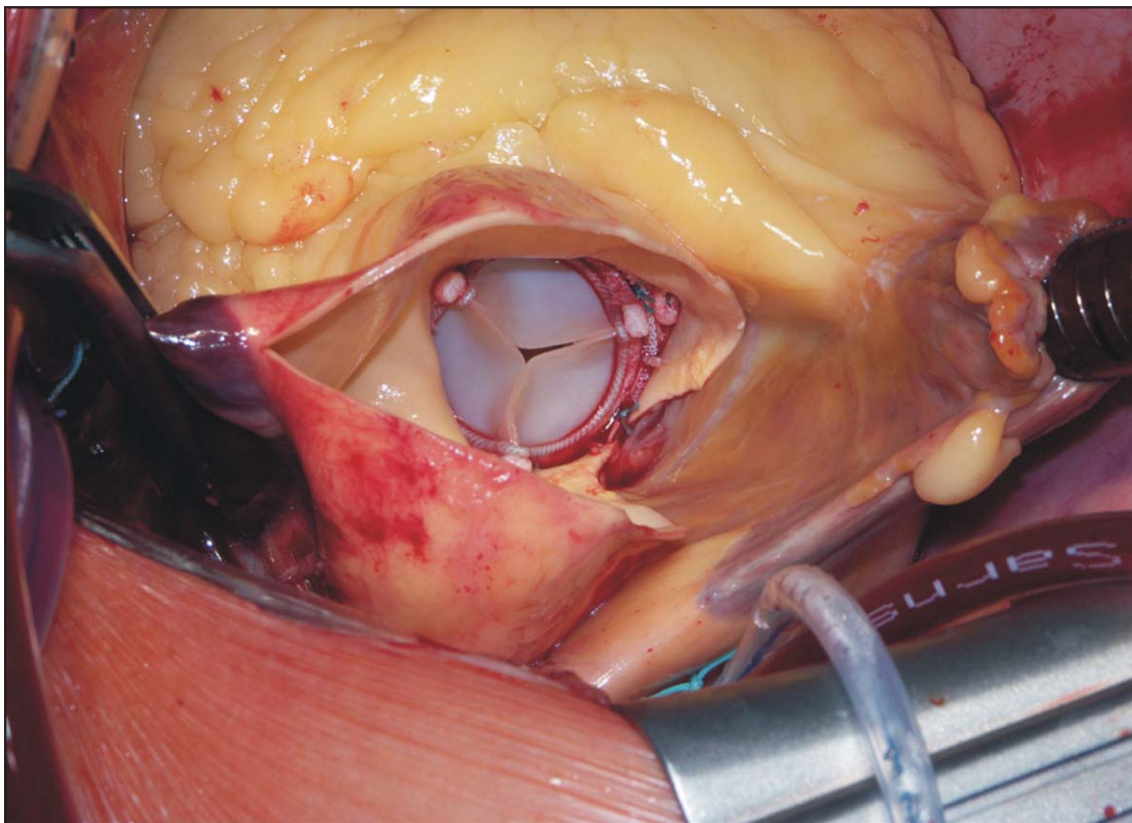


Abb. 14:

Zur Kaliberreduktion erfolgt die Resektion eines ovalen Segments der Wand der Aorta ascendens.

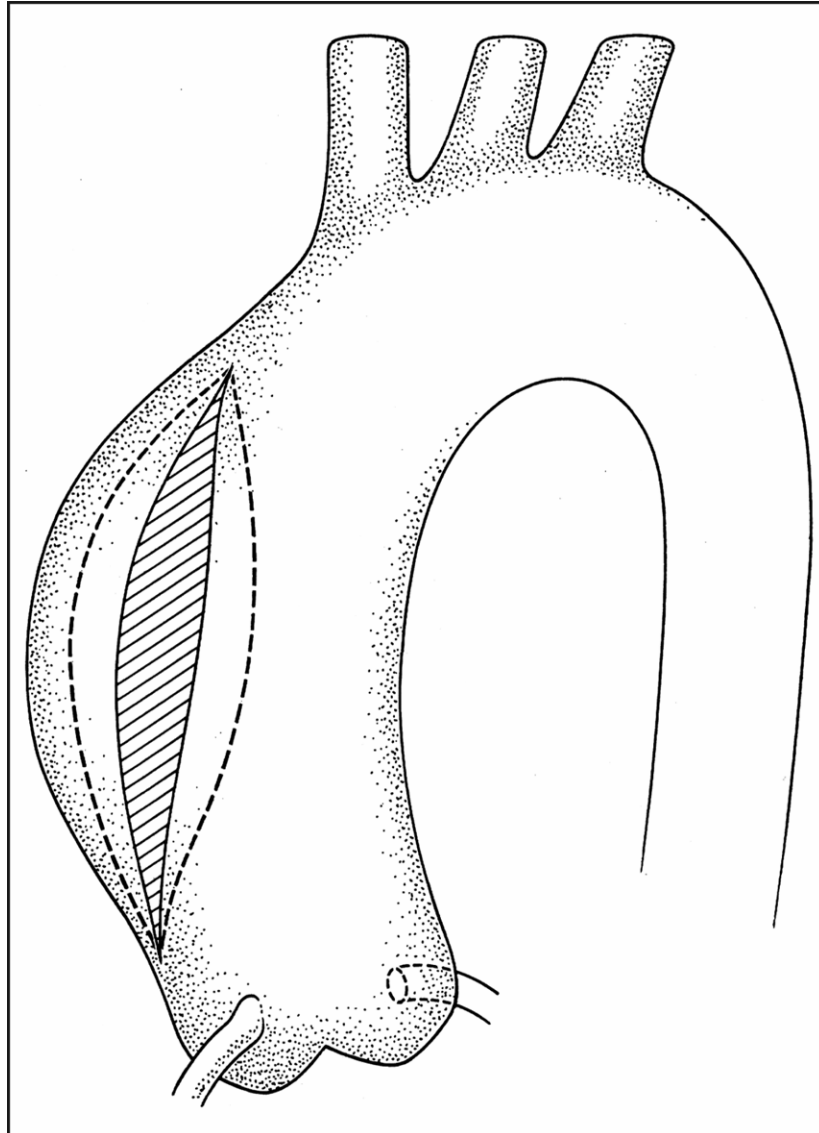


Abb. 15:

Intraoperativer Situs während der Aortenwandresektion.

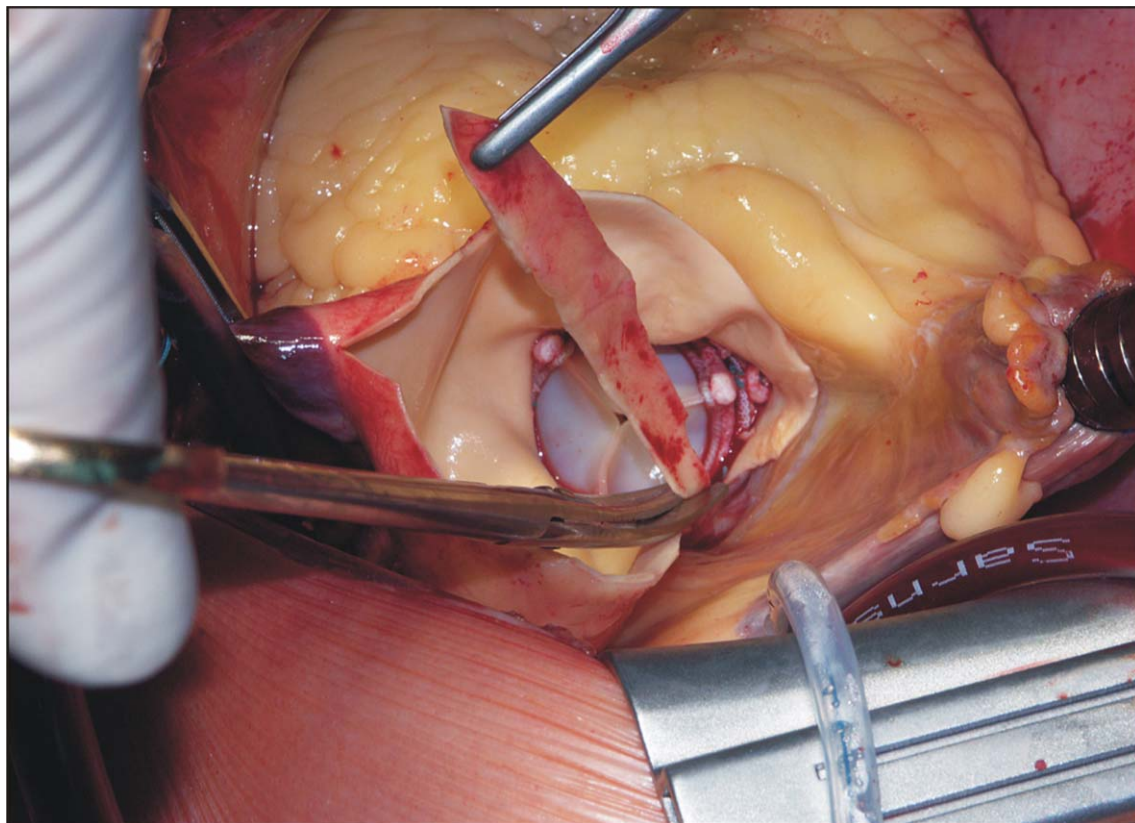


Abb. 16:

Nach der Resektion der Aortenwand wird die Aortotomie in zweireihiger Nahttechnik mit einer 4-0 Polypropylen-Naht verschlossen (A). Einer fortlaufenden Matratzennaht (B) folgt eine fortlaufende überwendliche Naht (C).

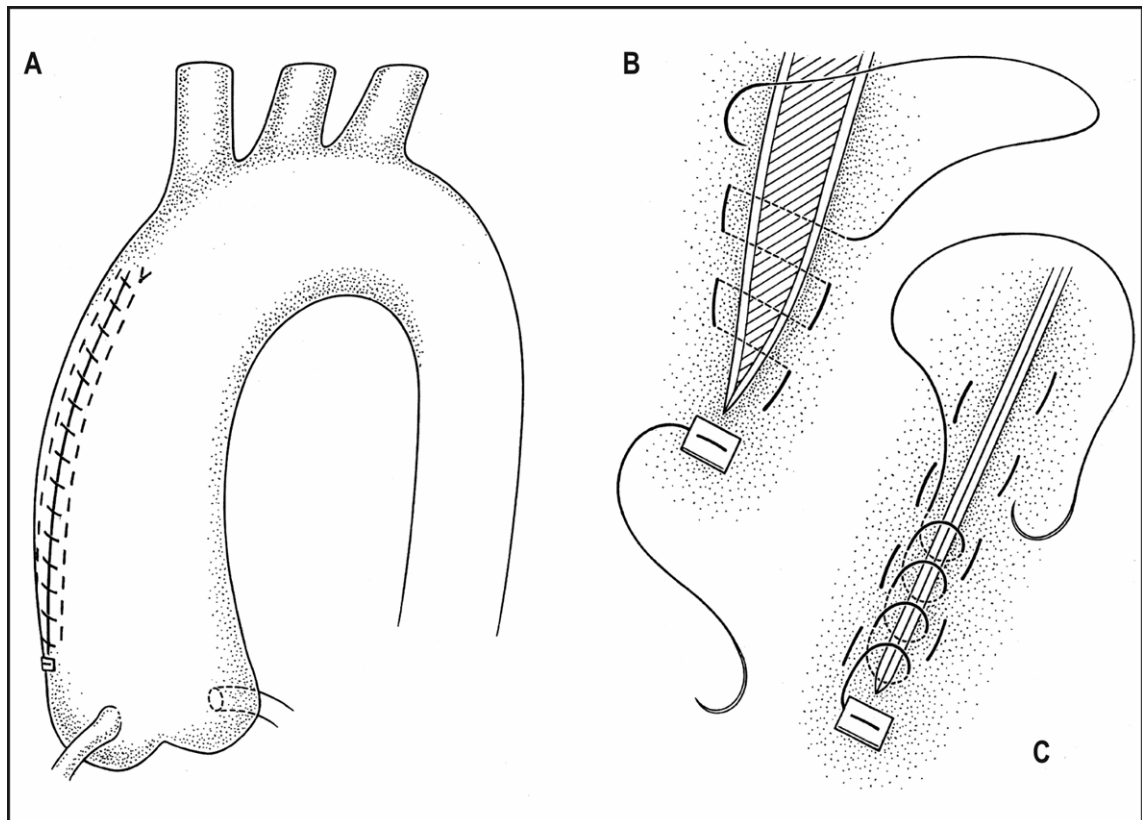


Abb. 17:

Intraoperativer Situs nach Fertigstellung der als Matratzennaht ausgeführten ersten Nahtreihe des Aortotomieverschlusses.

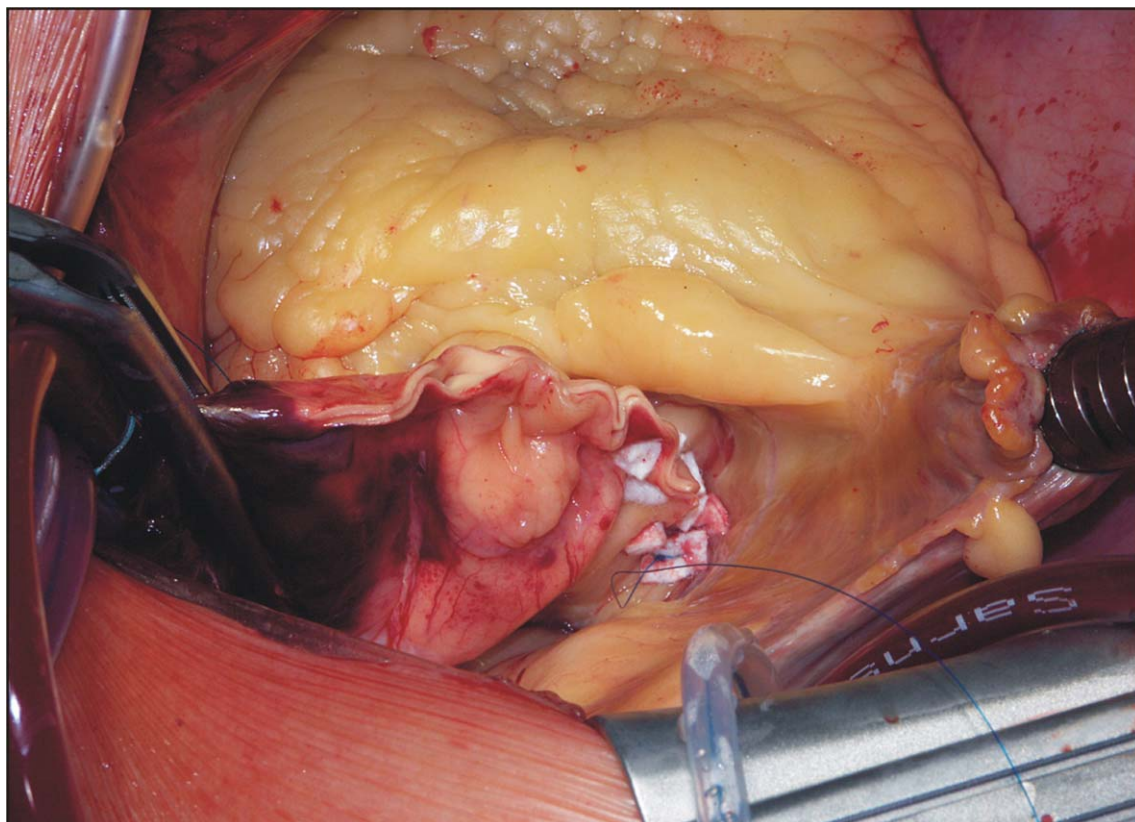
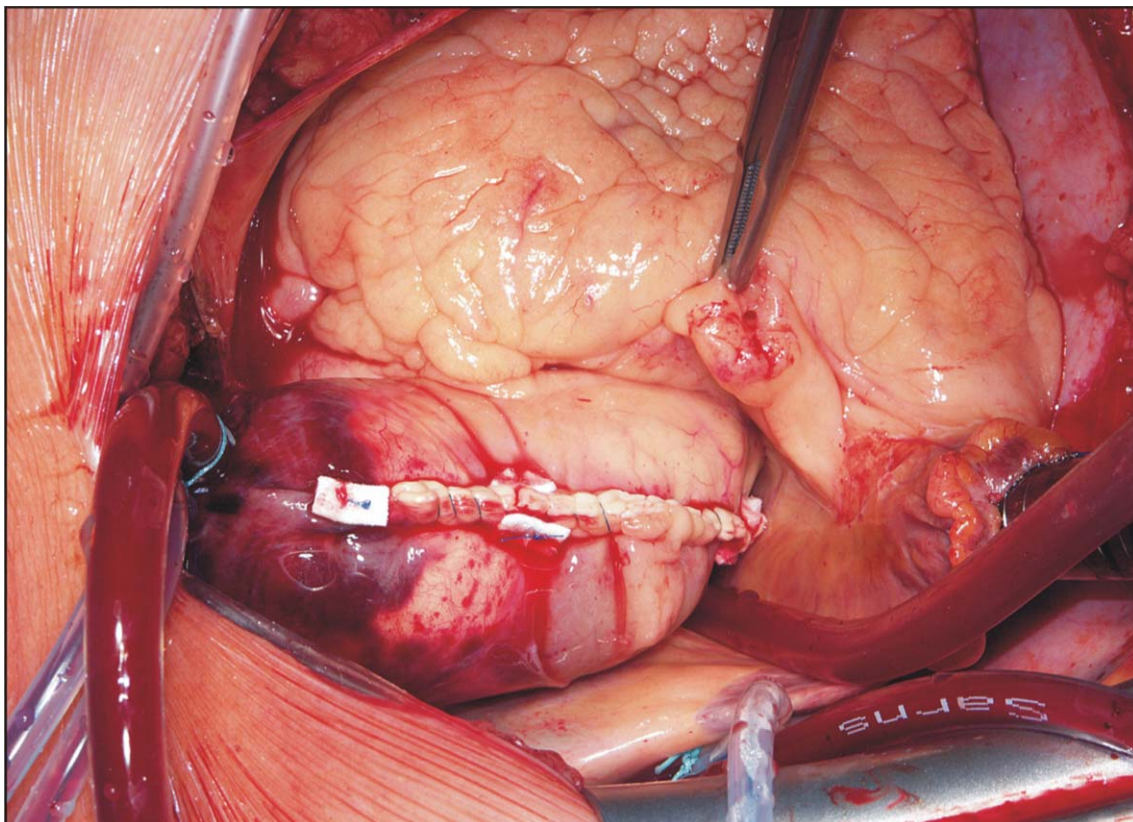




Abb. 18:

Intraoperativer Situs nach Fertigstellung des Aortotomieverschlusses mit überwendlicher Naht. Nach Entfernung der Aortenklamme zeigt sich die Aorta ascendens mit nunmehr normalem Durchmesser.



Falls eine zusätzliche externe Prothesenummantelung der Aorta ascendens durchgeführt wurde, erfolgte dies unter Verwendung einer Dacron-Prothese in der von Robicsek empfohlenen Technik (Abb. 19 und 20) (147).

Die Entscheidung zur Anwendung des externen Wrappings traf der Chirurg aufgrund seiner subjektiven Einschätzung der Wandqualität und -dicke der Aorta ascendens.

Abb: 19:

Die Abbildung zeigt die Präparation einer Dacronprothese zur Ummantelung der Aorta ascendens.

Die Prothese wird längs aufgeschnitten (A und B) und zwei Stücke der Prothese werden an jedem Ende der Prothese so ausgeschnitten (C), dass die Prothese eine schmetterlingsähnliche Form erhält (D).

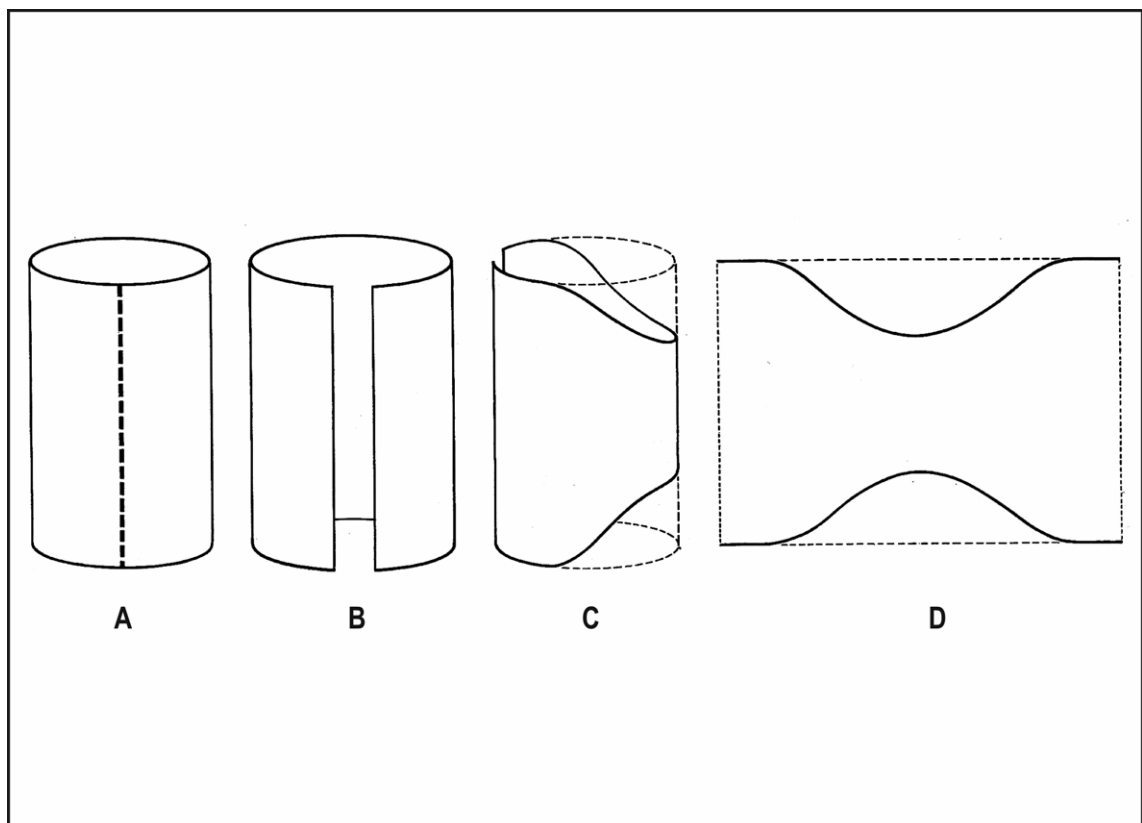
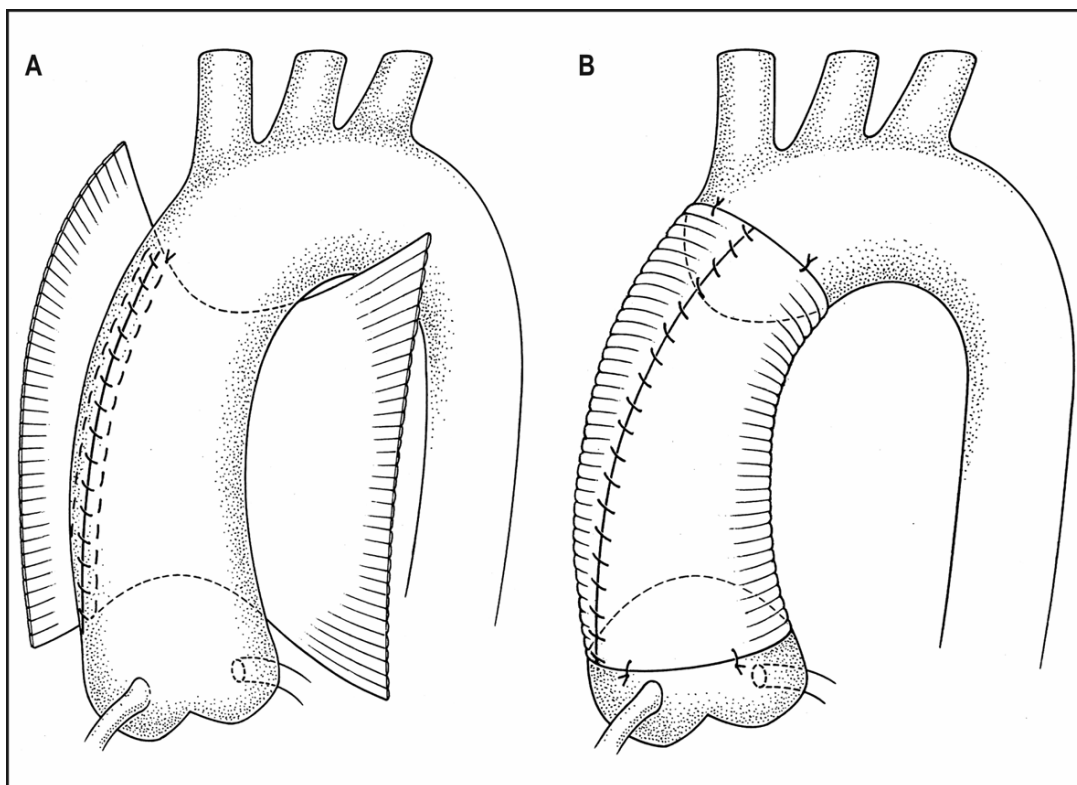


Abb. 20:

Die Ummantelung der Aorta ascendens erfolgt dadurch, dass der Prothesenpatch unter der Aorta durchgezogen (A), vor der Aorta ascendens verschlossen und an beiden Enden fixiert wird (B).



#### 3.6.4. Statistische Methoden

Die statistische Analyse erfolgte für das Gesamtpatientenkollektiv, für die Patienten ohne Prothesenummantelung (Gruppe 1) und für die Patienten mit Ummantelung (Gruppe 2). Für kontinuierliche Daten wurden Mittelwerte  $\pm$  Standardabweichung angegeben.

Mittels Varianzanalyse mit wiederholten Beobachtungen wurden der Zeiteffekt, der Gruppeneffekt und ihre Interaktionen analysiert.

Zur Adjustierung des  $\alpha$ -Niveaus wurde die Sidak-Methode verwendet. Zusätzliche Tests wurden ohne Adjustierung angegeben.



## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. Unterschiede in den klinischen Manifestationen bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappen bei Patienten mit Operation an der Aortenklappe oder an der Aorta ascendens

#### 4.1.1. Gesamtübersicht der Patienten mit bikuspidaler und trikuspidaler Aortenklappe

In die Studie wurden insgesamt 2570 Patienten eingeschlossen (Tab. 2).

Davon hatten 2015 Patienten eine trikuspidale Aortenklappe (78,4 %) und 555 Patienten eine bikuspidale Aortenklappe (21,6 %). Die Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe waren im Durchschnitt 10 Jahre jünger als die mit trikuspidaler Aortenklappe ( $57,0 \pm 13,1$  Jahre vs.  $66,4 \pm 11,8$  Jahre,  $p < 0,0001$ ).

Dieser Altersunterschied zeigte sich bei den männlichen und den weiblichen Patienten. Sowohl bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe als auch bei bikuspidaler Aortenklappe waren die weiblichen Patienten ( $70,1 \pm 11,2$  Jahre vs.  $59,6 \pm 14,2$  Jahre,  $p < 0,0001$ ) erheblich älter als die männlichen Patienten ( $63,5 \pm 11,5$  Jahre vs.  $56,1 \pm 12,5$  Jahre,  $p < 0,0001$ ). In beiden Gruppen überwogen die männlichen Patienten.

Mit einem Verhältnis von ca. 3 : 1 überwog in der Gruppe der bikuspidalen Aortenklappe das männliche Geschlecht.

Die der Operation zugrundeliegende Indikation war bei den Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe gleich (Klappenstenose 63,1 % vs. 59,5 %, Klappeninsuffizienz 22,7 % vs. 25,5 %, kombiniertes Klappenvitium 11,5 % vs. 10,1 %).

Bei der Mehrzahl der Patienten in beiden Gruppen lag eine isolierte Aortenklappenstenose als Operationsindikation vor (Abb. 21 und 22).

Abb. 21:

Operationspräparat einer hochgradig insuffizienten bikuspiden Aortenklappe.

Die Klappeninsuffizienz wird durch die Einziehung des freien Randes der einen Taschenklappe durch die dort befindliche Raphe bedingt.



Abb. 22:

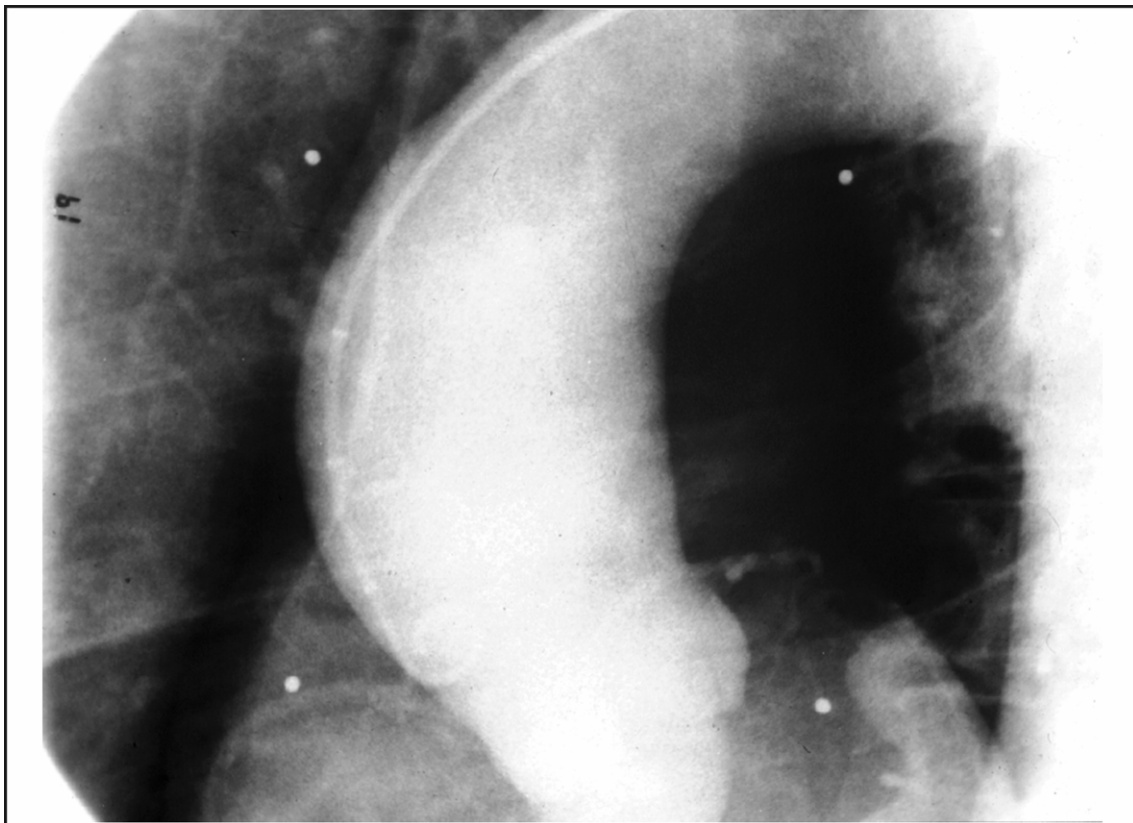
Operationspräparat einer bikuspiden, verkalkten und stenosierenden Aortenklappe.



Patienten mit bikuspider Aortenklappe zeigten häufiger eine Zunahme des Durchmessers der Aorta ascendens auf  $\geq 3,8$  cm als Patienten mit trikuspider Aortenklappe (34,9 % vs. 7,4 %,  $p < 0,0001$ ). Auch Durchmesserergrößerungen  $\geq 4,5$  cm wurden bei bikuspider Aortenklappe häufiger beobachtet als bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe (22,7 % vs. 5,5 %,  $p < 0,0001$ ) (Abb. 23).

Abb. 23:

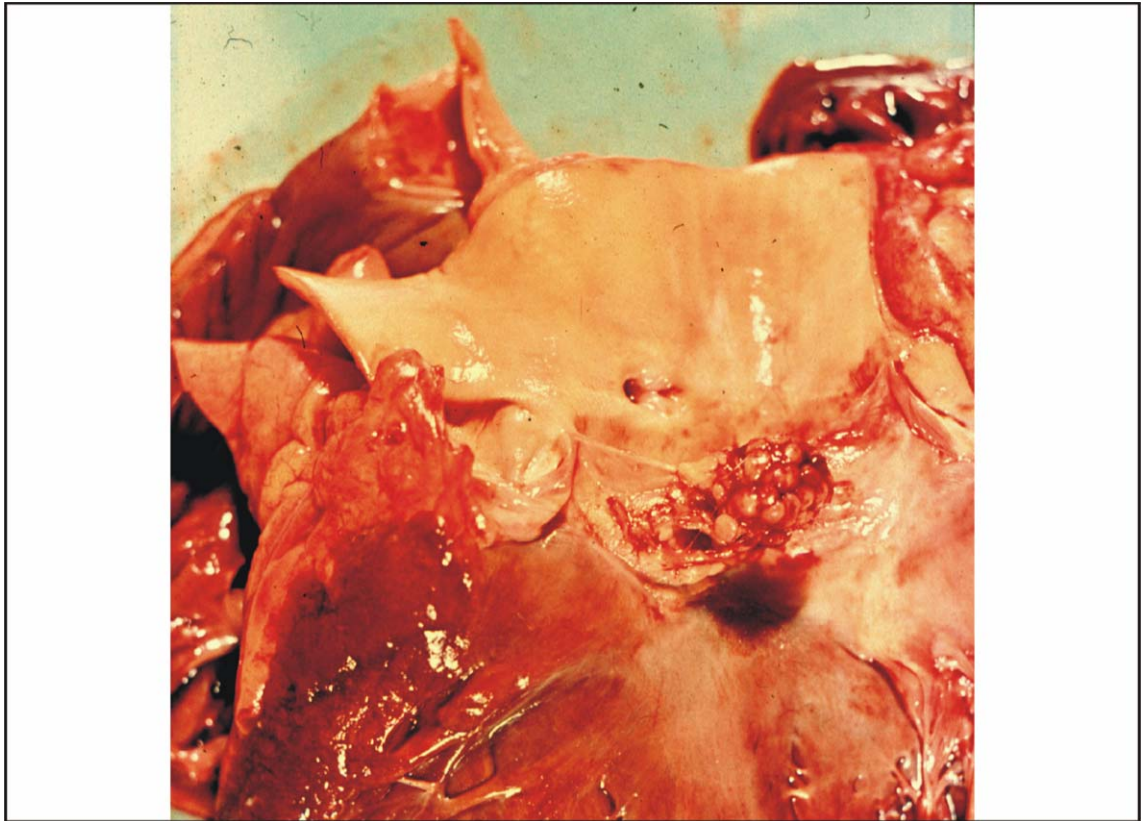
Aortographie in LAO-Projektion: Aorta ascendens-Dilatation bei bikuspidaler Aortenklappe



Es lag kein Unterschied in der Gesamtzahl der Endokarditisfälle zwischen den Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe bzw. trikuspidaler Aortenklappe vor (10,6 % vs. 9,9 %,  $p = 0,81$ ). Die Zahl der Patienten, die aufgrund einer stattgehabten Endokarditis operiert werden mussten, war jedoch in der Gruppe mit bikuspidaler Aortenklappe signifikant höher als in der Gruppe mit trikuspidaler Aortenklappe (5,4 % vs. 2,8 %,  $p = 0,002$ ) (Abb. 24).

Abb. 24:

Autopsiepräparat einer durch Endokarditis zerstörten bikuspiden Aortenklappe

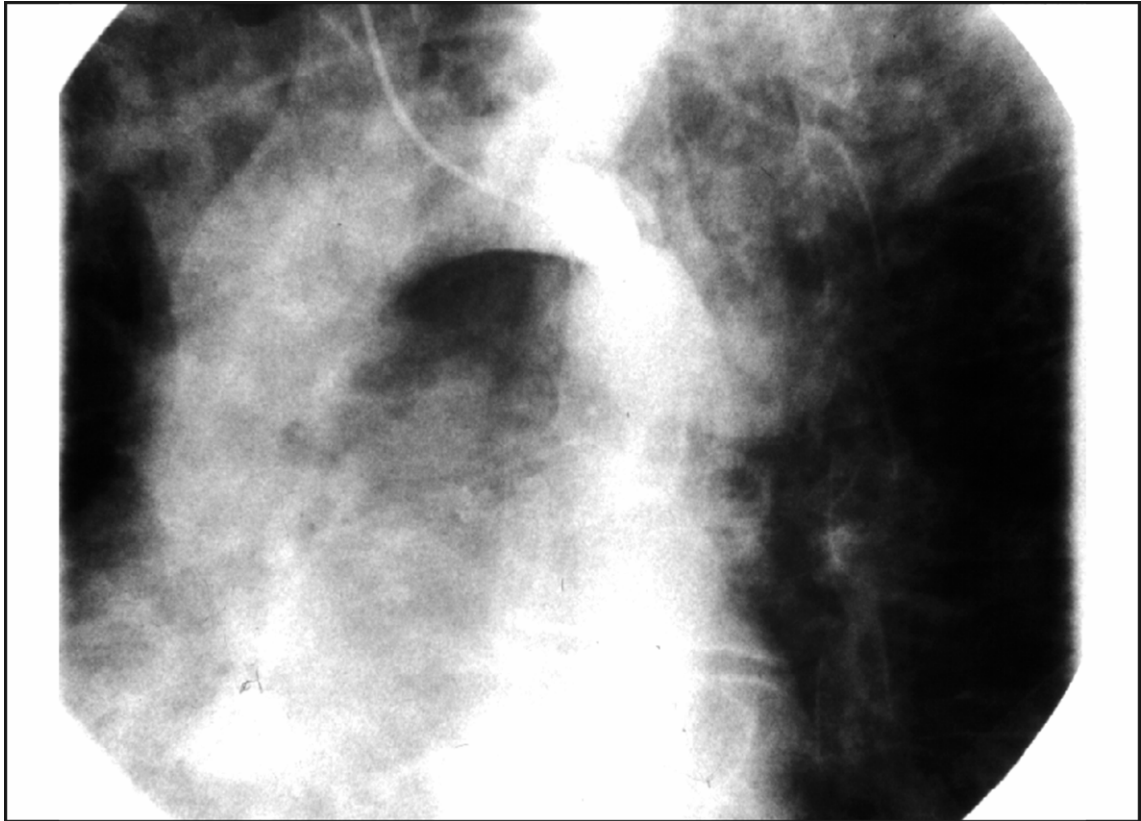


Bei Patienten mit trikuspiden Aortenklappe war die Aortenklappenerkrankung signifikant häufiger mit einer operationspflichtigen koronaren Herzkrankheit assoziiert als bei bikuspiden Aortenklappe (36,8 % vs. 20,2 %,  $p < 0,0001$ ).

Der Anteil der Patienten mit einer zusätzlichen Aortenisthmusstenose war bei den Patienten mit bikuspiden Aortenklappe signifikant höher als bei den Patienten mit trikuspiden Aortenklappe (1,8 % vs. 0,1 %,  $p < 0,0001$ ) (Abb. 25).

Abb. 25:

Aortographie in LAO-Projektion bei einem Patienten mit Aortenisthmusstenose bei bikuspidaler Aortenklappe



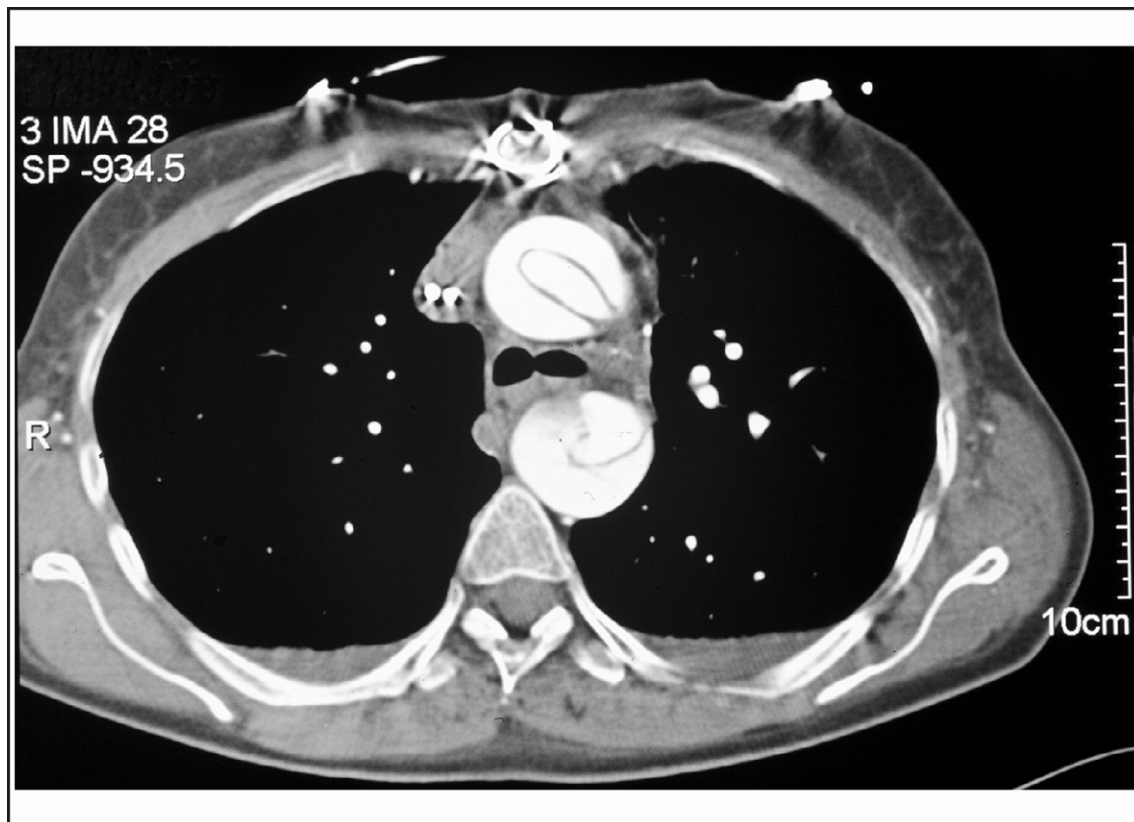
Das Auftreten von Typ A-Aortendissektionen wurde bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe signifikant häufiger gesehen als bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe (7,1 % vs. 3,4 %,  $p = 0,002$ ) (Abb. 26).

Als weiterer assoziierter Herzfehler wurde neben der Aortenisthmusstenose nur der Vorhofseptumdefekt beobachtet.

Die Häufigkeit des Auftretens eines zusätzlichen Vorhofseptumdefekts unterschied sich zwischen Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe nicht signifikant (0,15 % vs. 0,54 %,  $p = 0,09$ ).

Abb. 26:

Computertomogramm in Höhe der Trachealbifurkation bei einem Patienten mit akuter Typ A Dissektion bei bikuspidaler Aortenklappe



Tab. 2:

Gesamtübersicht der Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe (n=2570)

[TAV-trikuspidale Aortenklappe, BAV-bikuspidale Aortenklappe, ASD – Vorhofseptumdefekt, HOCM - hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie, \* Operative Korrektur erfolgte gleichzeitig mit dem Aortenklappenersatz]

	<b>TAV</b>	<b>BAV</b>	<b>P</b>
Patientenzahl	2015 (78,4 %)	555 (21,6 %)	
Alter (Jahre)	66,4 ± 11,8	57,0 ± 13,1	<b>&lt; 0,0001</b>
Männliche Patienten	1165 (57,8 %)	409 (73,7 %)	<b>&lt; 0,0001</b>
Weibliche Patienten	850 (42,2 %)	146 (26,3 %)	
Alter der männlichen Patienten (Jahre)	63,5 ± 11,5	56,1 ± 12,5	<b>&lt; 0,0001</b>
Alter der weiblichen Patienten (Jahre)	70,1 ± 11,2	59,6 ± 14,2	<b>&lt; 0,0001</b>
Aortenklappenstenose	1199 (59,5 %)	350 (63,1 %)	0,09
Kombiniertes Aortenklappenvitium	204 (10,1 %)	64 (11,5 %)	
Aortenklappeninsuffizienz	514 (25,5 %)	126 (22,7 %)	
Aortenklappe funktionell normal	98 (4,9 %)	15 (2,7 %)	
Aorta ascendens Dilatation/Aneurysma (≥3.8cm)	149 (7,4 %)	194 (34,9 %)	<b>&lt; 0,0001</b>
Aorta ascendens Dilatation/Aneurysma (≥4.5cm)	111 (5,5 %)	126 (22,7 %)	<b>&lt; 0,0001</b>
Akute Endokarditis	144 (7,1 %)	29 (5,2 %)	0,11
Frühere Endokarditis	56 (2,8 %)	30 (5,4 %)	<b>0,002</b>
Endokarditis (gesamt)	200 (9,9 %)	59 (10,6 %)	0,81
Koronare Herzkrankheit*	742 (36,8 %)	112 (20,2 %)	<b>&lt; 0,0001</b>
Frühere Korrektur einer Aortenisthmusstenose	2 (0,1 %)	10 (1,8 %)	<b>&lt; 0,0001</b>
Typ A – Aortendissektion*	143 (7,1 %)	19 (3,4 %)	<b>0,002</b>
Mitralklappenvitium*	144 (7,1 %)	21 (3,8 %)	<b>0,004</b>
Tricuspidalklappenvitium*	29 (1,4 %)	2 (0,4 %)	0,065
ASD*	3 (0,15 %)	3 (0,54 %)	0,09
HOCM*	1	4	<b>0,009</b>
Sinus valsalva Aneurysma*	2	1	0,52
Frühere Kommissurotomie der Aortenklappe	2	0	0,99
Frühere Entkalkung der Aortenklappe	3	0	0,99



#### **4.1.2. Aorta ascendens-Dilatation / Aorta ascendens-Aneurysma**

Die separate Betrachtung der Patienten mit einem Durchmesser der Aorta ascendens  $\geq 4,5$  cm zeigte (Tab. 3), dass das Alter bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe signifikant höher war als bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe ( $62,6 \pm 11,4$  Jahre vs.  $55,8 \pm 12,4$  Jahre,  $p < 0,0001$ ).

In beiden Gruppen überwog das männliche Geschlecht.

Das mit grösster Häufigkeit assoziierte Klappenvitium war bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe die Aortenklappeninsuffizienz, bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe die Aortenklappenstenose.

Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe und einem Aorta ascendens Durchmesser  $\geq 4,5$  cm waren signifikant häufiger von einer zusätzlichen koronaren Herzkrankheit betroffen als Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe (26,1 % vs. 11,1 %,  $p = 0,003$ ).

Sowohl jüngere (Odds ratio 0,98; CI 0,97 - 0,99) als auch männliche Patienten (Odds ratio 0,76; CI 0,56 - 1,0) hatten ein höheres Risiko eine Dilatation der Aorta ascendens  $\geq 4,5$  cm zu entwickeln.

Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe hatten verglichen mit Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe (Odds ratio 4.2; CI 3,1-5,7) ein 4,2-fach erhöhtes Risiko eine Durchmesserergrösserung der Aorta ascendens zu entwickeln.

Tab. 3:

Patienten mit einem Durchmesser der Aorta Ascendens  $\geq 4,5$  cm (n=237)

	<b>TAV</b>	<b>BAV</b>	<b>P</b>
Patientenzahl	111	126	
Alter (Jahre)	62,6 $\pm$ 11,4	55,8 $\pm$ 12,4	<b>0,0001</b>
Durchmesser der Aorta ascendens (cm)	5,7 $\pm$ 0,98	5,4 $\pm$ 0,7	<b>0,0001</b>
Männliche Patienten	74(66,7 %)	96 (76,2 %)	0,104
Weibliche Patienten	37 (33,3 %)	30 (23,8 %)	
Alter der männlichen Patienten (Jahre)	60,3 $\pm$ 9,62	55,9 $\pm$ 12,2	<b>0,014</b>
Alter der weiblichen Patienten (Jahre)	67,2 $\pm$ 13,2	55,2 $\pm$ 11,3	<b>0,0001</b>
Aortenklappenstenose	20 (18,0 %)	60 (47,6 %)	<b>&lt; 0,0001</b>
Kombiniertes Aortenklappenvitium	9(8,1 %)	19 (15,1 %)	
Aortenklappeninsuffizienz	63(56,8 %)	36 (28,6 %)	
Aortenklappe funktionell normal	19 (17,1 %)	11 (8,7 %)	
Koronare Herzkrankheit*	29 (26,1 %)	14(11,7 %)	<b>0,003</b>
Frühere Korrektur einer Aortenisthmusstenose	0	2 (1,6 %)	0,51
Endokarditis	3 (2,7 %)	13 (10,3 %)	<b>0,02</b>
Mitralklappenvitium*	2 (1,8 %)	1 (0,8 %)	0,488
Tricuspidalklappenvitium*	1 (0,9 %)	0	0,468

#### 4.1.3. Endokarditis

Die Analyse der von einer Endokarditis betroffenen Patienten (Tab. 4) zeigte, dass die Patienten mit einer trikuspiden Aortenklappe zum Operationszeitpunkt signifikant älter waren als die Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe (56,4  $\pm$  13,2 Jahre vs. 47,0  $\pm$  11,5 Jahre,  $p < 0,0001$ ). In beiden Gruppen überwog das männliche Geschlecht. Als begleitendes Aortenklappenvitium entwickelten die Patienten am häufigsten eine Aortenklappeninsuffizienz.

Das Zeitintervall zwischen dem Ereignis einer Endokarditis und der Aortenklappenersatzoperation unterschied sich zwischen Patienten mit trikuspidaler und bikuspidaler Aortenklappe nicht (4,05  $\pm$  7,88 Jahre vs. 4,77  $\pm$  9,03 Jahre,  $p = 0,65$ ).

Jedoch war bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe, die eine Endokarditis erlitten hatten, signifikant häufiger eine Operation erforderlich als bei Patienten mit trikuspidem Aortenklappenvitium und überstandener Endokarditis (5,4 % vs. 2,8 %,  $p = 0,002$ ).

Die multivariate Analyse zeigte, dass sowohl männliche Patienten ein höheres Risiko haben eine Endokarditis zu erleiden (Odds ratio 1,42; CI 1,05 - 192), wie auch jüngere Patienten (Odds ratio 0,938; CI 0,929 - 0,948).

Tab. 4:

Patienten mit akuter Endokarditis oder Endokarditis in der Krankengeschichte (n=259)

	<b>TAV</b>	<b>BAV</b>	<b>P</b>
Patientenzahl	200	59	
Alter (Jahre)	56,4 ± 13,2	47,0 ± 11,5	<b>&lt; 0,0001</b>
Männliche Patienten	143 (71,5 %)	46 (78,0 %)	0,263
Weibliche Patienten	57 (28,5 %)	13 (22,0 %)	
Alter der männlichen Patienten (Jahre)	55,8 ± 12,2	47,5 ± 12,1	<b>&lt; 0,0001</b>
Alter der weiblichen Patienten (Jahre)	58,1 ± 15,3	49,7 ± 9,4	0,073
Aortenklappenstenose	18 (9,0 %)	13 (22,8 %)	<b>0,013</b>
Kombiniertes Aortenklappenvitium	10 (5,0 %)	4 (7,0 %)	
Aortenklappeninsuffizienz	172 (86,0 %)	40 (70,2 %)	
Aortenklappe funktionell normal	0	0	
Mitralklappenvitium*	34 (17,0 %)	7 (12,3 %)	0,391
Tricuspidalklappenvitium*	5 (2,5 %)	1 (1,7 %)	0,99

#### 4.1.4. Koronare Herzkrankheit

Die Übersicht der Patienten mit einer zusätzlichen koronaren Herzkrankheit (Tab. 5) zeigt, dass die Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe signifikant älter waren als die Patienten mit bikuspidaler Klappe ( $70,9 \pm 8,3$  Jahre vs.  $65,2 \pm 8,3$  Jahre,  $p < 0.0001$ ). In beiden Gruppen überwog das männliche Geschlecht, wobei die Dominanz des männlichen Geschlechtes bei den Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe deutlicher war.

Tab. 5:

Patienten mit zusätzlicher koronarer Herzkrankheit (n=853)

	<b>TAV</b>	<b>BAV</b>	<b>P</b>
Patientenzahl	742	111	
Alter (Jahre)	$70,9 \pm 8,3$	$65,2 \pm 8,3$	<b>&lt; 0,0001</b>
Männliche Patienten	457 (61,6 %)	89 (80,2 %)	<b>&lt; 0,0001</b>
Weibliche Patienten	285 (38,4 %)	22 (19,8 %)	
Alter der männlichen Patienten (Jahre)	$68,6 \pm 8,1$	$64,2 \pm 7,2$	<b>&lt;0,0001</b>
Alter der weiblichen Patienten (Jahre)	$74,6 \pm 7,4$	$69,2 \pm 11,1$	<b>0,001</b>

#### 4.1.5. Aortenisthmusstenose

Der Vergleich der Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe mit oder ohne einer assoziierten Aortenisthmusstenose (Tab. 6) zeigte, dass die Patienten mit Aortenisthmusstenose signifikant jünger waren als die Patienten ohne Aortenisthmusstenose ( $37,8 \pm 16,2$  Jahre vs.  $57,4 \pm 12,7$  Jahre,  $p < 0,0001$ ).

Patienten mit Aortenisthmusstenose sind nicht häufiger von zusätzlichen angeborenen Herzfehlern betroffen als Patienten ohne Aortenisthmusstenose.

Die Operationsindikation bei den Patienten mit Zustand nach Korrektur einer Aortenisthmusstenose war in drei Fällen eine Aortenklappeninsuffizienz, in drei weiteren Fällen eine Aortenklappenstenose und bei vier Patienten ein Aortenklappenvitium mit Aorta ascendens Dilatation.

Tab. 6:

Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe mit und ohne Aortenisthmusstenose

	Patienten mit Aortenisthmus- stenose	Patienten ohne Aortenisthmus- stenose	P
Patientenzahl	10	545	<b>&lt; 0,0001</b>
Alter (Jahre)	$37,8 \pm 16,2$	$57,4 \pm 12,7$	<b>&lt; 0,0001</b>
Männliche Patienten	5 (50 %)	404 (74,1 %)	0,221
Weibliche Patienten	5 (50 %)	141 (25,9 %)	
Alter der männlichen Patienten (Jahre)	$32,0 \pm 18,1$	$56,4 \pm 12,2$	<b>&lt; 0,0001</b>
Alter der weiblichen Patienten (Jahre)	$43,6 \pm 13,3$	$60,2 \pm 13,9$	<b>0,01</b>
Koronare Herzkrankheit*	1 (10 %)	111 (20,4 %)	0,695
ASD	0	3	0,99

#### 4.1.6. Typ A-Aortendissektion

Die Analyse der Patienten mit einer Typ A-Dissektion (Tab. 7) zeigte, dass die Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe nicht signifikant älter waren als die Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe  $61,2 \pm 11,7$  Jahre vs.  $56,9 \pm 11,4$  Jahre,  $p = 0,129$ . Bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe betrug das Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich 2:1. In der Gruppe mit bikuspidaler Aortenklappe waren ausschliesslich männliche Patienten von der Aortendissektion betroffen. Bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe ist der Anteil der Patienten mit einer funktionell intakten Aortenklappe signifikant höher als bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe (48,9 % vs. 15,8 %,  $p < 0,0001$ ).

Die multivariate Analyse zeigte, dass Patienten in jüngerem Lebensalter ein höheres Risiko haben eine Typ A-Dissektion zu erleiden (Odds ratio 0,97; CI 0,958 - 0,982), desgleichen Patienten mit einer trikuspidalen Aortenklappe (Odds ratio 0,343; CI 0,207 - 0,569).

Tab. 7:

Patienten mit Typ A-Aortendissektion (n=162)

	<b>TAV</b>	<b>BAV</b>	<b>P</b>
Patientenzahl	143	19	
Alter (Jahre)	$61,2 \pm 11,7$	$56,9 \pm 11,4$	0,129
Männliche Patienten	89 (62,2 %)	19 (100 %)	<b>0,001</b>
Weibliche Patienten	54 (37,8 %)	0	
Alter der männlichen Patienten (Jahre)	$60,9 \pm 10,7$	$56,9 \pm 11,4$	0,151
Alter der weiblichen Patienten (Jahre)	$61,9 \pm 13,2$	-	-
Aortenklappenstenose	0	3 (15,8 %)	<b>&lt; 0,0001</b>
Kombiniertes Aortenklappenvitium	1 (0,7 %)	0	
Aortenklappeninsuffizienz	72 (50,4 %)	13 (68,4 %)	
Aortenklappe funktionell normal	70 (48,9 %)	3 (15,8 %)	
Koronare Herzkrankheit*	13 (9,1 %)	0	<b>&lt; 0,0001</b>
Frühere Korrektur einer Aortenisthmusstenose	0	0	-

## 4.2. Unterschiede in der Konfiguration der Aorta ascendens und im Muster der Koronararterienversorgung bei Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe

### 4.2.1. Durchmesser der Aortenwurzel und der Aorta ascendens

Tab. 8:

Angiographische Daten der Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe ohne Dilatation der Aorta ascendens und der Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe und normaler Aorta ascendens

Legende (Tabelle 8 und 9): BAV-bikuspidale Aortenklappe, Dil.-Dilatation, D-Durchmesser, Asc. Ao.–Aorta ascendens, E- Abstand zwischen der Aortenklappenebene und dem Punkt des maximalen Durchmessers der Aorta auf der äusseren Kurvatur des Gefässes, F- Distanz zwischen der Aortenklappenebene und dem Punkt des maximalen Durchmessers der Aorta auf der inneren Kurvatur des Gefässes, STJ-sinutubulärer Übergang, Sinus vals. -Sinus valsalvae, Dist.-Distanz, I- Index, TAV-trikuspidale Aortenklappe

	<b>BAV ohne Dil.</b>	<b>TAV ohne Dil.</b>	<b>P</b>
Aortenklappen-D (mm)	24,3 ± 3,46	24,0 ± 2,67	0,552
Asc. Ao.-D (mm)	34,3 ± 3,28	32,5 ± 4,04	<b>0,011</b>
STJ-D (mm)	27,3 ± 3,18	27,1 ± 3,18	0,804
Sinus vals.-D (mm)	32,4 ± 4,40	32,5 ± 3,67	0,913
Dist. E (mm)	58,3 ± 7,87	53,1 ± 8,19	<b>0,001</b>
Dist. F (mm)	40,3 ± 6,25	37,8 ± 4,91	<b>0,029</b>
Aortenklappen-D-I (mm/m <sup>2</sup> )	13,1 ± 2,41	12,7 ± 1,51	0,323
Asc. Ao.-D-I (mm/m <sup>2</sup> )	18,3 ± 2,70	16,8 ± 3,12	<b>0,008</b>
STJ-D-I (mm/m <sup>2</sup> )	16,2 ± 4,03	14,3 ± 1,51	0,389
Sinus vals.-D-I (mm/m <sup>2</sup> )	17,2 ± 2,58	17,1 ± 2,14	0,863
Dist. E-I (mm/m <sup>2</sup> )	31,1 ± 5,27	28,0 ± 4,86	<b>0,002</b>
Dist. F-I (mm/m <sup>2</sup> )	21,6 ± 4,05	20,0 ± 2,71	<b>0,011</b>

Der Vergleich der Aortenwurzeldurchmesser von Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe ohne Dilatation der Aorta ascendens und von Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe und normaler Konfiguration der Aorta (Tab. 8) zeigte weder Unterschiede bei den Absolutwerten noch bei den Indexwerten in Höhe der Aortenklappe, der Sinus valsalvae und des sinutubulären Überganges.

Der Durchmesser der Aorta ascendens war bei Patienten mit bikuspidaler Klappe signifikant grösser als bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe ( $34,3 \pm 3,28$  mm vs.  $32,5 \pm 4,04$  mm,  $p = 0,011$ , bzw.  $18,3 \pm 2,7$  mm/m<sup>2</sup> vs.  $16,8 \pm 3,12$  mm/m<sup>2</sup>,  $p = 0,008$  für die Indexwerte).

Der Abstand zwischen der Aortenklappenebene und dem Punkt des maximalen Durchmessers der Aorta auf der äusseren Krümmung des Gefässes war bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe ohne Dilatation signifikant grösser als bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe und normaler Konfiguration der Aorta ascendens ( $58,3 \pm 7,87$  mm vs.  $53,1 \pm 8,19$  mm,  $p = 0,001$  bzw.  $31,1 \pm 5,27$  mm/m<sup>2</sup> vs.  $28,0 \pm 4,86$  mm/m<sup>2</sup>,  $p = 0,002$  für die Indexwerte).

Auch die Distanz zwischen der Aortenklappenebene und dem Punkt des maximalen Durchmessers der Aorta auf der inneren Krümmung des Gefässes war bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe ohne Dilatation signifikant grösser als bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe und normaler Konfiguration der Aorta ascendens ( $40,3 \pm 6,25$  mm vs.  $37,8 \pm 4,91$  mm,  $p = 0,029$ , bzw.  $21,6 \pm 4,05$  mm/m<sup>2</sup> vs.  $20,0 \pm 2,71$  mm/m<sup>2</sup>,  $p = 0,011$  für die Indexwerte).

Diese grösseren Distanzen zwischen der Aortenklappenebene und dem Bereich des maximalen Durchmessers der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe weisen auf eine ausgeprägtere Elongation der Aorta ascendens in diesem Kollektiv hin.



Tab. 9:

Angiographische Daten der Patienten mit bikuspider Aortenklappe mit Dilatation der Aorta ascendens und der Patienten mit trikuspidem Aortenklappenvitium (TAV) und Dilatation der Aorta ascendens

	<b>BAV mit Dil.</b>	<b>TAV mit Dil.</b>	<b>P</b>
Aortenklappen-D (mm)	26,7 ± 3,22	26,3 ± 3,34	0,471
Asc. Ao.-D (mm)	48,0 ± 7,01	46,2 ± 6,00	0,090
STJ-D (mm)	34,3 ± 5,05	33,7 ± 5,50	0,528
Sinus vals.-D (mm)	35,8 ± 5,44	36,6 ± 5,24	0,402
Dist. E (mm)	70,8 ± 10,14	66,3 ± 10,61	<b>0,014</b>
Dist. F (mm)	39,8 ± 6,97	39,6 ± 6,76	0,901
Aortenklappen-D-I (mm/m <sup>2</sup> )	14,8 ± 2,28	14,0 ± 1,85	<b>0,023</b>
Asc. Ao.-D-I (mm/m <sup>2</sup> )	26,6 ± 5,22	24,4 ± 3,74	<b>0,002</b>
STJ-D-I (mm/m <sup>2</sup> )	19,0 ± 3,30	17,9 ± 3,14	0,069
Sinus vals.-D-I (mm/m <sup>2</sup> )	19,8 ± 3,41	20,0 ± 6,79	0,835
Dist. E-I (mm/m <sup>2</sup> )	39,1 ± 7,58	35,5 ± 6,84	<b>0,004</b>
Dist. F-I (mm/m <sup>2</sup> )	22,2 ± 4,94	21,2 ± 4,39	0,247

Der Vergleich der Absolutwerte der Durchmesser von Aortenwurzel und Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens (Tab. 9) zeigte weder Unterschiede bezüglich des Aortenklappendurchmessers, des maximalen Durchmessers der Aorta ascendens, des Durchmessers im Bereich der sinutubulären Junktion und der Sinus valsalvae noch der Distanz zwischen der Aortenklappenebene und dem Punkt des maximalen Durchmessers der Aorta ascendens an der inneren Kurvatur. Die Distanz zwischen der Aortenklappenebene und dem Punkt des maximalen Durchmessers der Aorta ascendens an der äusseren Kurvatur der Aorta ascendens war bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens

grösser als bei Patienten mit trikuspidem Aortenklappenvitium und Dilatation der Aorta ascendens ( $70,8 \pm 10,14$  mm vs.  $66,3 \pm 10,61$  mm,  $p = 0,014$ ).

Der Vergleich der Indexwerte des Durchmessers von Aortenwurzel und Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens zeigte bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe einen signifikant grösseren Aortenklappendurchmesser ( $14,8 \pm 2,28$  mm/m<sup>2</sup> vs.  $14,0 \pm 1,85$  mm/m<sup>2</sup>), einen signifikant grösseren maximalen Durchmesser der Aorta ascendens ( $26,6 \pm 5,22$  mm/m<sup>2</sup> vs.  $24,4 \pm 3,74$  mm/m<sup>2</sup>) und eine signifikant grössere Distanz zwischen der Aortenklappenebene und dem Punkt des maximalen Durchmessers der Aorta ascendens an der äusseren Krümmung der Aorta ascendens ( $39,1 \pm 7,58$  mm/m<sup>2</sup> vs.  $35,5 \pm 6,84$  mm/m<sup>2</sup>).

Die grössere Distanz zwischen der Aortenklappenebene und dem Punkt des maximalen Durchmessers der Aorta ascendens im Bereich der äusseren Krümmung bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens entsprach der bei diesen Patienten stärker ausgeprägten Erweiterung der Aorta im Bereich der Konvexität.

#### 4.2.2. Aorta ascendens Konfiguration

Tab. 10:

Konfiguration der Aorta ascendens in der unterschiedlichen Patientengruppen

[Asc. Ao.- Aorta ascendens, BAV-bikuspide Aortenklappe, TAV-trikuspide Aortenklappe, Dil.- Dilatation]

Konfiguration der Asc. Ao.	BAV ohne Dil.	TAV ohne Dil.	BAV mit Dil.	TAV mit Dil.
Normal (%)	100	100		
Dilatation (%)			100	98,7
Aneurysma (%)				
Marfanoid (%)				1,3

Die Tabelle (Tab. 10) zeigt entsprechend der im Methodenteil der Arbeit getroffenen Definition der vier hauptsächlichen Formen der Aorta ascendens-Morphologie (normal, Dilatation, Aneurysma, marfanoid) die von uns in den verschiedenen Patientengruppen ermittelte Konfiguration der Aorta ascendens. Alle Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe ohne Dilatation der Aorta ascendens und alle als Kontrollgruppe dienenden Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit und trikuspider Aortenklappe zeigten eine normale Konfiguration der Aorta ascendens. In der Patientengruppe mit trikuspidem Aortenklappenvitium und Dilatation der Aorta ascendens zeigten ausser zwei Patienten alle anderen eine poststenotische Dilatation. Bei zwei Patienten, die keine phänotypischen Merkmale des Marfansyndroms trugen, bestand eine marfanoide Konfiguration der Aorta ascendens.

Bei allen Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe und Erweiterung der Aorta ascendens fand sich eine Dilatation des Gefässes im Bereich der Konvexität. Dabei war die innere Kurvatur des Gefässes in jedem Fall erhalten.

### 4.2.3. Muster der koronararteriellen Versorgung

Tab. 11:

Koronarangiographische Daten der Patienten mit bikuspiden Aortenklappen ohne Dilatation der Aorta ascendens und der Patienten mit trikuspiden Aortenklappen und normaler Konfiguration der Aorta ascendens

Legende (Tab 11 und 12): BAV-bikuspiden Aortenklappe, Dil.-Dilatation, TAV-trikuspiden Aortenklappe, RT-Rechtstyp, LT-Linkstyp, IT-Indifferenztyp

	<b>BAV ohne Dil.</b>	<b>TAV ohne Dil.</b>	<b>P</b>
Koronarer RT (%)	62,8	70,0	0,659
Koronarer LT (%)	19,3	10,0	<b>0,022</b>
Koronarer IT (%)	17,9	20,0	0,872

Tab. 12:

Koronarangiographische Daten der Patienten mit bikuspiden und trikuspiden Aortenklappen und Dilatation der Aorta ascendens

	<b>BAV mit Dil.</b>	<b>TAV mit Dil.</b>	<b>P</b>
Koronarer RT (%)	67,0	74,7	0,137
Koronarer LT (%)	21,2	9,1	<b>0,015</b>
Koronarer IT (%)	11,8	16,2	0,961

Die Analyse des koronararteriellen Versorgungsmusters zeigte bei Patienten mit bikuspiden Aortenklappen ohne Dilatation der Aorta ascendens ein signifikant höheres Auftreten der Dominanz der linken Kranzarterie als bei Patienten mit

trikuspider Aortenklappe und normaler Konfiguration der Aorta ascendens (19,3 % vs. 10,0 %,  $p = 0,022$ ) (Tab. 11). Desweiteren bestand bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens signifikant häufiger eine linkskoronare Dominanz im Vergleich zu Patienten mit trikuspider Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens (21,2 % vs. 9,1 %,  $p = 0,015$ ) (Tab. 12).

Generell fand sich bei Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe häufiger eine Dominanz der linken Koronararterie als bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe (20,6 % vs. 9,3 %,  $p = 0,010$ ).

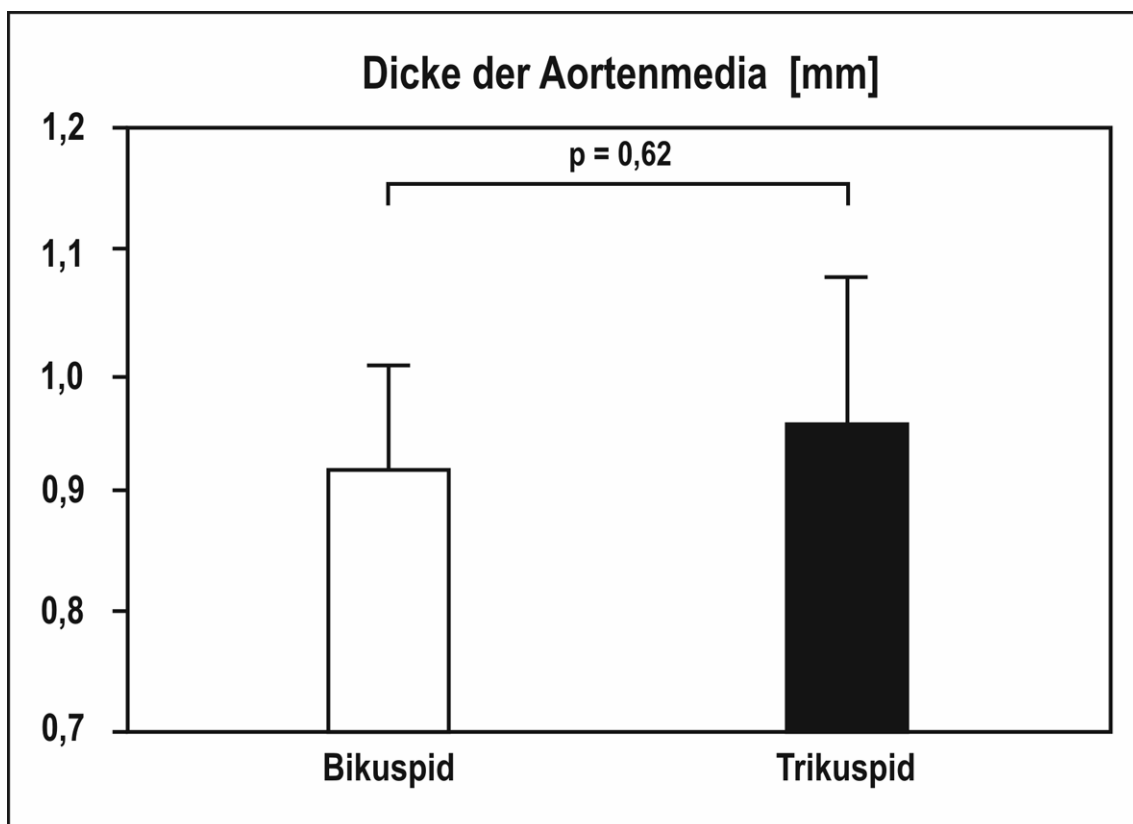
#### 4.3. Morphometrische Unterschiede der Aortenmedia bei Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe

##### 4.3.1. Dicke der Aortenmedia

Zwischen den Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe bestand kein signifikanter Unterschied bezüglich der Gesamtdicke der Aortenmedia ( $0,915 \pm 0,172$  mm vs.  $0,952 \pm 0,241$  mm,  $p = 0,62$ ) (Abb. 27).

Abb. 27:

Dicke der Aortenmedia ( $\pm 95\%$  Confidence Interval) bei Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe

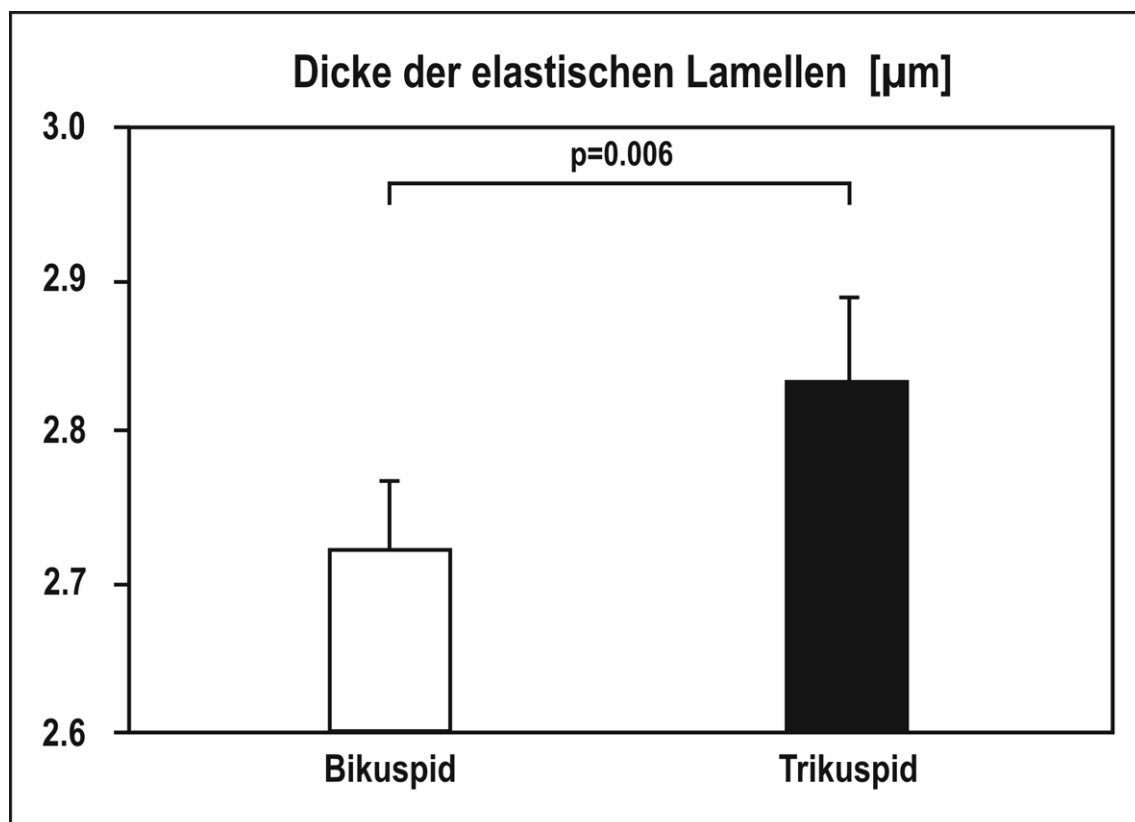


#### 4.3.2. Stärke der elastischen Lamellen

Bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe zeigte die Tunica media der Aorta ascendens signifikant dünnere elastische Lamellen als bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe ( $2,71 \pm 0,23 \mu\text{m}$  vs.  $2,83 \pm 0,23 \mu\text{m}$ ,  $p = 0,006$ ) (Abb. 28).

Abb. 28:

Dicke ( $\pm 2$  Standard Error) der elastischen Lamellen der Aortenmedia bei Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe. Die Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe haben im Vergleich zu den Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe signifikant dünnere elastische Lamellen der Aortenmedia.

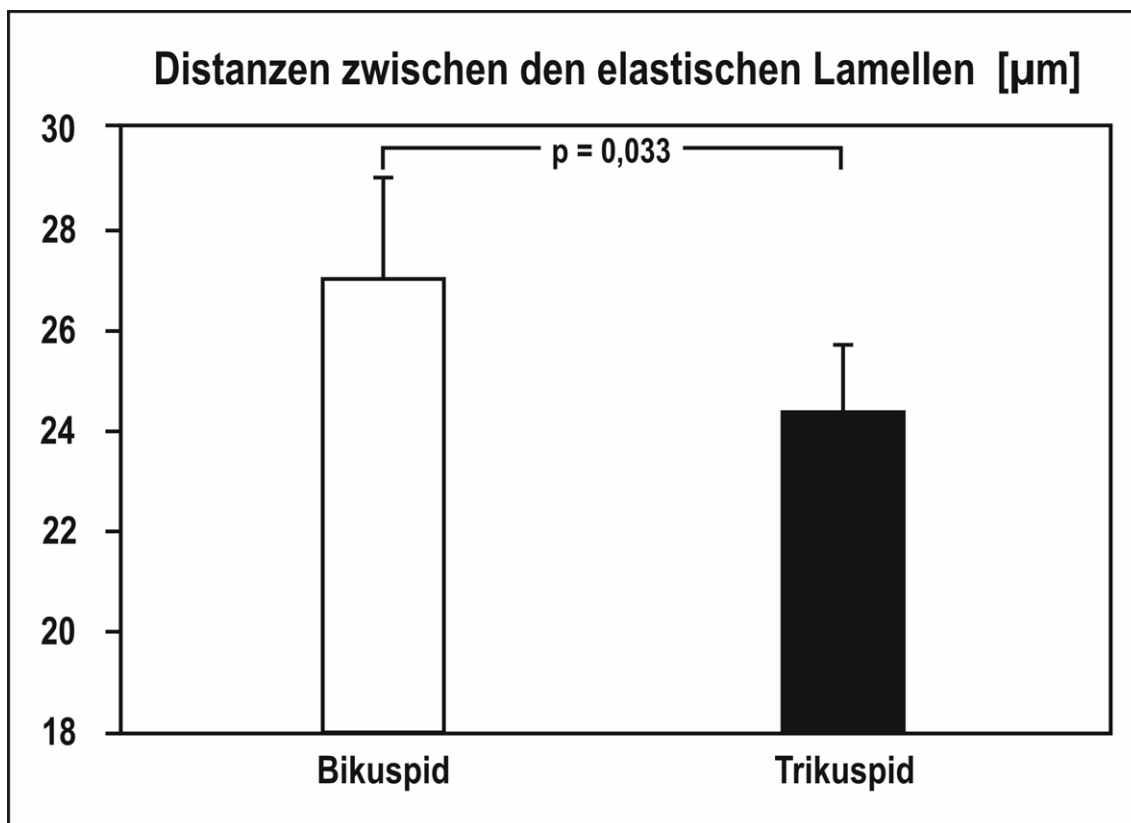


#### 4.3.3. Distanz der elastischen Lamellen

Die Distanzen zwischen den elastischen Lamellen der Tunica media der Aorta ascendens waren bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe signifikant grösser als bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe ( $27,21 \pm 8,69 \mu\text{m}$  vs.  $24,34 \pm 5,32 \mu\text{m}$ ,  $p = 0,033$ ) (Abb. 29).

Abb. 29:

Distanzen ( $\pm 2$  Standard Error) zwischen den elastischen Lamellen der Aortenmedia bei Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe. Bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe sind die Distanzen zwischen den elastischen Lamellen der Aortenmedia im Bereich der Aorta ascendens signifikant grösser als bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe.





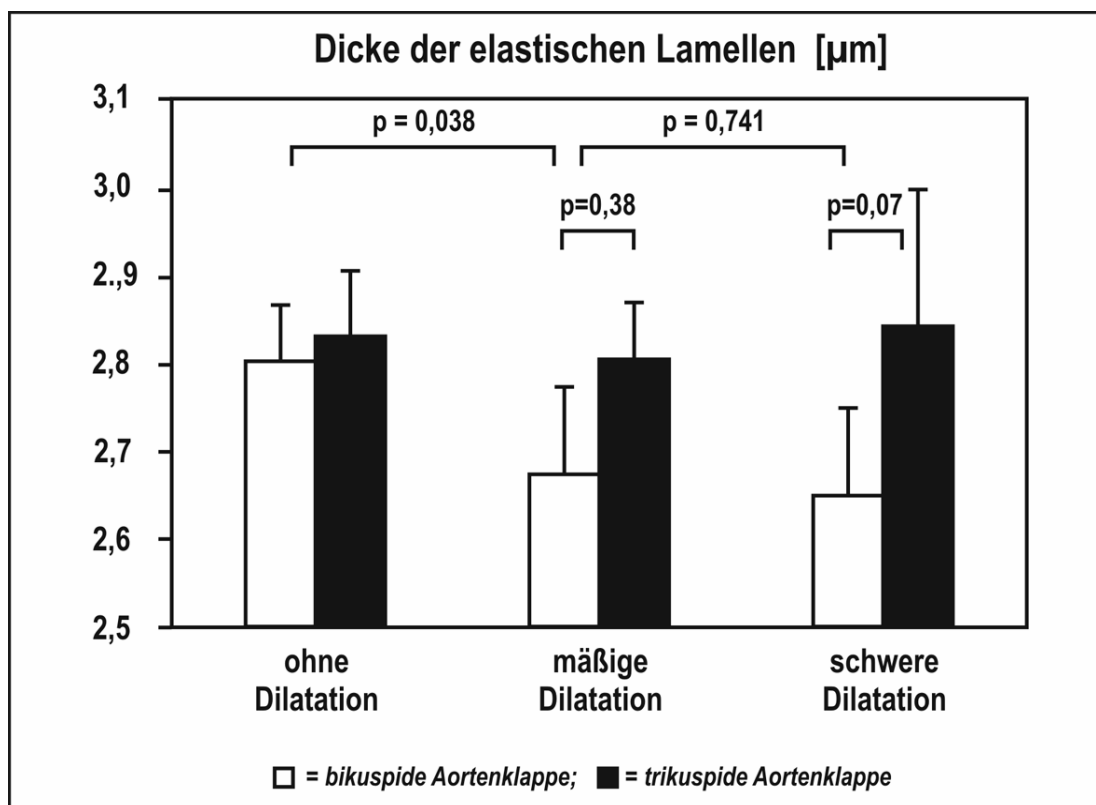
#### 4.3.4. Stärke der elastischen Lamellen in den Untergruppen mit unterschiedlichem Durchmesser der Aorta ascendens

Patienten mit bikuspider Aortenklappe und sowohl mässiggradiger als auch hochgradiger Dilatation der Aorta ascendens hatten dünnere elastische Lamellen als Patienten mit bikuspider Aortenklappe und normalem Durchmesser der Aorta ascendens.

Im Gegensatz dazu waren bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe mit zunehmendem Durchmesser der Aorta ascendens keine Veränderungen in der Dicke der elastischen Lamellen zu beobachten (Abb. 30).

Abb. 30:

Dicke ( $\pm 2$  Standard Error) der elastischen Lamellen der Aortenmedia in den Untergruppen der Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe, die den gleichen Grad der Dilatation der Aorta ascendens aufweisen.

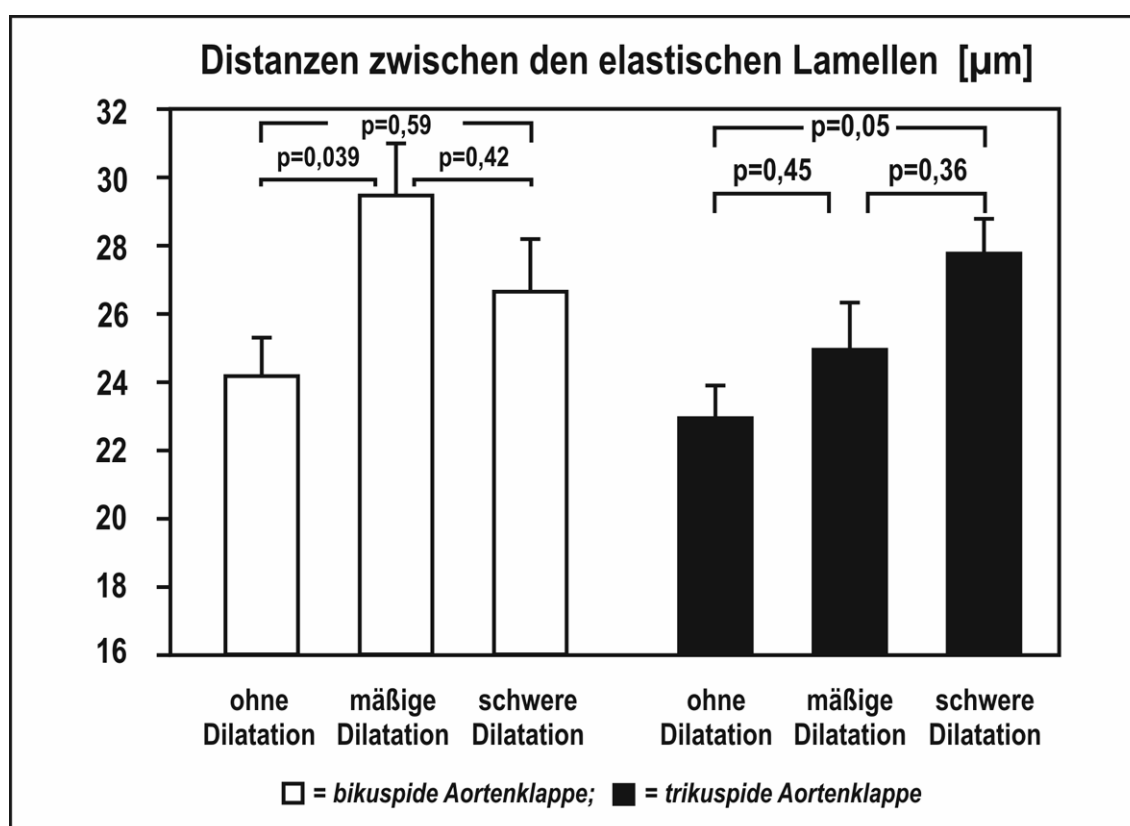


#### 4.3.5. Distanz der elastischen Lamellen in den Untergruppen mit unterschiedlichem Durchmesser der Aorta ascendens

Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens (sowohl mässiggradig als auch hochgradig) zeigten eine Zunahme der Distanzen zwischen den elastischen Lamellen der Tunica media der Aortenwand. Im Gegensatz dazu bestand bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe nur dann eine signifikante Zunahme der Distanzen zwischen den elastischen Lamellen, wenn die Aorta ascendens hochgradig dilatiert war (Abb. 31).

Abb. 31:

Distanzen ( $\pm 2$  Standard Error) zwischen den elastischen Lamellen der Aortenmedia in den Untergruppen der Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe, die den gleichen Grad der Dilatation der Aorta ascendens aufweisen.



Die univariate logistische Regressionsanalyse wurde angewendet, um den Einfluss unterschiedlicher Variablen auf das Vorhandensein einer bikuspiden oder trikuspiden Aortenklappe zu testen. Die Variablen waren Patientenalter, Geschlecht, Durchmesser der Aorta ascendens, Dicke der Aortenmedia, maximaler Druckgradient über der Aortenklappe, mittlerer Druckgradient über der Aortenklappe, Vorhandensein einer Aortenklappenstenose bzw. einer Aortenklappeninsuffizienz, Dicke der elastischen Lamellen und die Distanzen zwischen den elastischen Lamellen. Statistisch signifikante Unterschiede fanden wir nur für die Dicke der elastischen Lamellen ( $p = 0,008$ ; Odds ratio 8,69; 95 % CI; 1,76 – 42,85) und für die Distanzen zwischen den elastischen Lamellen ( $p = 0,037$ ; Odds ratio 0,95; 95 % CI; 0,90 – 0,99).

#### **4.4. Verhältnis von Aortenwandveränderungen und Aortendurchmesser bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe**

##### **4.4.1. Demographische Daten und Art des Klappenvitiums**

Die Analyse des Patientenalters (Tab. 13) zeigte, dass zwischen den drei Patientengruppen keine signifikanten Altersunterschiede bestanden ( $p = 0,217$ ). Allerdings war ein Trend dahingehend zu erkennen, dass die Patienten mit Dilatation der Aorta ascendens (Gruppe 2 und 3) ein niedrigeres Lebensalter als die Patienten mit normalem Durchmesser der Aorta ascendens (Gruppe 1) aufweisen.

Die Geschlechterverteilung zeigte signifikante Unterschiede zwischen den Patienten der drei Gruppen ( $p = 0,029$ ). In Gruppe 1 war das Geschlechterverhältnis männlich zu weiblich ca. 2:1, in Gruppe 2 ca. 1:1. Dagegen überwogen die männlichen Patienten in der Gruppe mit einer Dilatation der Aorta ascendens von  $\geq 5,0$  cm (Gruppe 3) mit einem Verhältnis von 14:1 besonders deutlich.

Das der Operation zugrundeliegende Klappenvitium unterschied sich zwischen den drei Gruppen nicht signifikant ( $p = 0,069$ ). Auffallend war lediglich der hohe Anteil

von Patienten mit isolierter Aortenklappeninsuffizienz in Gruppe 3. In den anderen beiden Gruppen überwogen Patienten mit isolierter Aortenklappenstenose.

Tab. 13:

Demographische Daten und Art des Klappenvitiums der untersuchten Patienten

[Ao. asc. - Aorta ascendens, AS - isolierte Aortenklappenstenose, AI - isolierte Aortenklappeninsuffizienz, AS/AI - kombiniertes Aortenklappenvitium]

	<b>Gruppe 1 (Ao. asc.- Durchmesser &lt; 3,8cm)</b>	<b>Gruppe 2 (Ao. asc.- Durchmesser 3,8 - 4,9 cm)</b>	<b>Gruppe 3 (Ao. asc.- Durchmesser ≥ 5,0cm)</b>	<b>P</b>
Anzahl	34	43	30	
Alter (Jahre)	64,6 ± 12,5	60,4 ± 13,4	57,7 ± 11,6	0,217
Männlich	23	23	28	<b>0,029</b>
Weiblich	11	20	2	
AS	14	19	8	0,069
AI	11	6	12	
AS/AI	9	18	7	
Normale Aortenklappe	0	0	3	

#### **4.4.2. Histologische Befunde in Abhängigkeit vom Durchmesser der Aorta ascendens**

In Gruppe 1 waren nur Patienten mit bikuspider Klappe, bei denen das Aortenklappenvitium die alleinige Operationsindikation darstellte und ein normaler Durchmesser der Aorta ascendens vorlag. In allen Aortenwandpräparaten waren keine pathologischen Veränderungen nachzuweisen (Tab. 14).

In allen Fällen der Gruppe 2 war die Operationsindikation ebenfalls durch das vorliegende Klappenvitium gegeben. Zusätzlich wiesen alle Patienten eine leicht- bis mittelgradige Durchmesservergrößerung der Aorta ascendens auf, die eine zusätzliche Aorta ascendens-Reduktionsplastik erforderlich machte. Bei insgesamt 28 Aortenwandpräparaten (65,1 %) aus dieser Gruppe wurden histologische Zeichen einer Dilatation gefunden (Tab. 14).

In Gruppe 3 erfassten wir Patienten mit einer Erweiterung der Aorta ascendens  $\geq 5$  cm, die wegen des Aortenklappenvitiums und Aortendilatation zur Operation kamen. Nur bei drei Patienten bestand eine funktionell normale bikuspidale Aortenklappe, die bei der Operation belassen wurde. In dieser Gruppe waren in jedem der untersuchten Gefäßpräparate die histologischen Zeichen einer Dilatation festzustellen (Tab. 14).

Insgesamt zeigte sich, dass mit der Zunahme der lokalisierten Lumenerweiterung der Aorta ascendens auch eine Zunahme der histologisch fassbaren Zeichen der Gefäßdilatation einhergeht. Schwere strukturelle Veränderungen, die über die histologischen Befunde einer Gefäßdilatation hinausgingen, wurden in keinem der 107 untersuchten Aortenwandpräparate gefunden.

Tab. 14:

Häufigkeit des Auftretens der histologischen Zeichen einer Dilatation in Abhängigkeit vom Durchmesser der Aorta ascendens

Gruppe	Patienten (n)	Mittlerer Durchmesser der Aorta ascendens (Mittelwert $\pm$ SD, cm)	Histologische Zeichen der Dilatation (% von n)
1	34	$3,1 \pm 0,23$	0
2	43	$4,3 \pm 0,26$	28 (65,1 %)
3	30	$5,6 \pm 0,79$	30 (100 %)

#### 4.5. Regionale Unterschiede der hämodynamischen Belastung der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe

##### 4.5.1. Befunde der Standard-2D Echokardiographie

Zwischen den Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe, die alle eine führende Aortenklappenstenose aufwiesen, bestand kein Unterschied im maximalen Druckgradienten über der Aortenklappe ( $88,0 \pm 11,6$  mmHg vs.  $85,1 \pm 13,3$  mmHg,  $p = 0,66$ ). Wir fanden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede bezüglich des maximalen Durchmessers der Aorta ascendens ( $38,0 \pm 7,4$  mm vs.  $36,1 \pm 4,1$  mm,  $p = 0,87$ ), des Durchmessers im Bereich der sinutubulären Junktion ( $29,7 \pm 5,86$  mm vs.  $27,3 \pm 2,65$  mm,  $p = 0,2$ ), des Durchmessers des Aortenklappenringes ( $24,1 \pm 2,19$  mm vs.  $23,6 \pm 1,45$  mm,  $p = 0,36$ ) und der prozentualen systolischen Durchmesserzunahme der Aorta ascendens ( $6,2 \pm 2$  % vs.  $5,8 \pm 3$  %,  $p = 0,9$ ).

#### **4.5.2. Befunde der Tissue Doppler-Untersuchung**

Das Maximum der systolischen Wandgeschwindigkeit in der anterolateralen Region der Aorta ascendens war bei den Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe signifikant höher als bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe ( $12,2 \pm 4,3$  cm/s vs.  $8,8 \pm 2,6$  cm/s,  $p = 0,047$ ). In der posteromedialen Region zeigten sich keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen ( $10,3 \pm 3,6$  cm/s vs.  $8,6 \pm 2,6$  cm/s,  $p = 0,24$ ).

Bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe waren die Meßwerte im Bereich der anterolateralen Region signifikant höher als die im Bereich der posteromedialen Region ( $12,2 \pm 4,3$  cm/s vs.  $10,3 \pm 3,6$  cm/s,  $p = 0,047$ ). Bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe bestand kein Unterschied zwischen der anterolateralen und der posteromedialen Region ( $8,8 \pm 2,6$  cm/s vs.  $8,6 \pm 2,6$  cm/s,  $p = 0,236$ ).

#### **4.6. Verlauf nach Aorta ascendens Reduktionsplastik bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe**

##### **4.6.1. Mortalität**

In den von uns untersuchten Patientengruppen traten keine perioperativen bzw. frühpostoperativen Todesfälle auf.

Zwei bereits präoperativ polymorbide Patienten verstarben nach zwei bzw. drei Monaten infolge eines septischen Multiorganversagens.

Während des postoperativen Follow-up Zeitraumes von ein bis zwölf Jahren (im Mittel drei Jahre und vier Monate) verstarben drei Patienten. Zwei Patienten gehörten der Gruppe 1 (Aorta ascendens Reduktionsplastik ohne externes Wrapping), ein Patient der Gruppe 2 (Aorta ascendens Reduktionsplastik mit externem Wrapping) an.

Die Todesursache bei den Spättodesfällen war bei einem Patienten ein Myokardinfarkt, bei zwei weiteren Patienten eine Karzinomerkrankung.

Insgesamt lebten zum Zeitpunkt der letzten Follow-up-Untersuchung 110 Patienten,

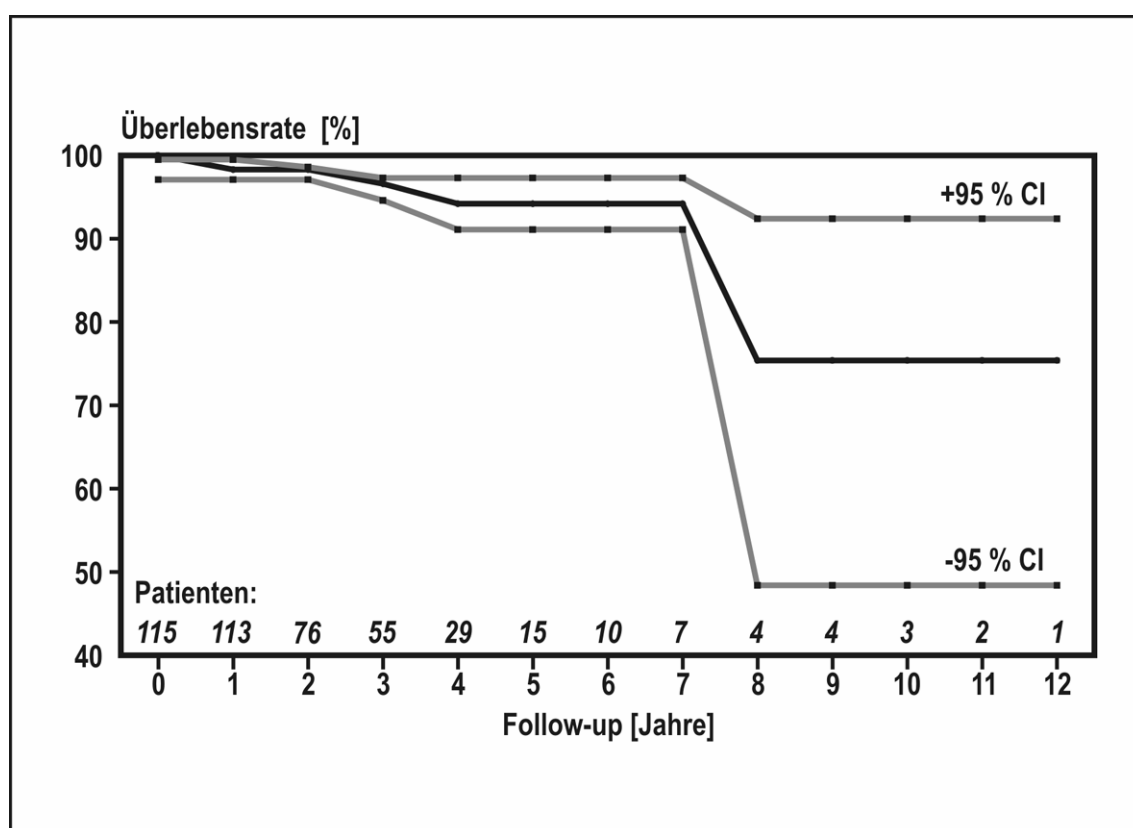
drei Patienten lehnten jedoch eine Nachuntersuchung ab. Während des Nachbeobachtungszeitraumes war bei keinem der Patienten eine Reoperation im Bereich der Aorta ascendens erforderlich.

Die 5-Jahre-Überlebensrate betrug  $94 \% \pm 3,1 \%$  (Abb. 32).

Abb. 32:

Überlebensrate der Patienten nach Aorta ascendens Reduktionsplastik (Kaplan-Meier Kurve  $\pm 95 \% \text{ CI}$ ).

Die Zahl der Patienten unter Risiko zu jedem Zeitpunkt wird angegeben.





#### **4.6.2. Aorta ascendens Durchmesser präoperativ, frühpostoperativ und spätpostoperativ**

Der mittlere präoperative Durchmesser der Aorta ascendens betrug für das Gesamtkollektiv der Patienten  $48,7 \pm 5,1$  mm. Zwischen den Patienten von Gruppe 1 (Aorta ascendens Reduktionsplastik ohne externes Wrapping) und Gruppe 2 (Aorta ascendens Reduktionsplastik mit externem Wrapping) bestand ein signifikanter Unterschied bezüglich des mittleren präoperativen Durchmessers der Aorta ascendens: Gruppe 1:  $48,4 \pm 4,9$  mm; Gruppe 2:  $52,0 \pm 6,3$  mm; ( $p = 0,042$ ).

Die Aorta ascendens Reduktionsplastik führte beim Gesamtkollektiv der Patienten zu einer signifikanten Reduktion des Durchmessers der Aorta ascendens ( $p < 0,0001$ ).

Er betrug frühpostoperativ  $36,9 \pm 3,6$  mm. Es bestand kein Unterschied zwischen Gruppe 1 mit  $37,0 \pm 3,6$  mm und Gruppe 2 mit  $35,6 \pm 2,9$  mm, ( $p = 0,27$ ).

Nach dem Nachbeobachtungszeitraum betrug der Durchmesser der Aorta ascendens für das Gesamtkollektiv der Patienten  $38,0 \pm 4,5$  mm. Zwischen Gruppe 1 und 2 bestand kein signifikanter Unterschied ( $38,1 \pm 4,6$  mm bzw.  $36,6 \pm 2,9$  mm,  $p = 0,37$ ).

Auch die postoperative Zunahme des Durchmessers der Aorta ascendens unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht (Gruppe 1 mit  $1,1 \pm 1,8$  mm; Gruppe 2 mit  $0,5 \pm 0,76$  mm,  $p = 0,37$ ).

Wir stellten den mittleren Durchmesser der Aorta ascendens für das gesamte Patientenkollektiv (Abb. 33) und für die beiden Gruppen getrennt (Abb. 34) als Funktion der Zeit dar.

Abb. 33:

Mittlerer Durchmesser ( $\pm$  Standardabweichung) der Aorta ascendens des Gesamtpatientenkollektives während des Nachbeobachtungszeitraumes.

Die Zahl der Patienten unter Risiko zu jedem Zeitpunkt wird angegeben.

(OP = Operation, präop. = präoperativ)

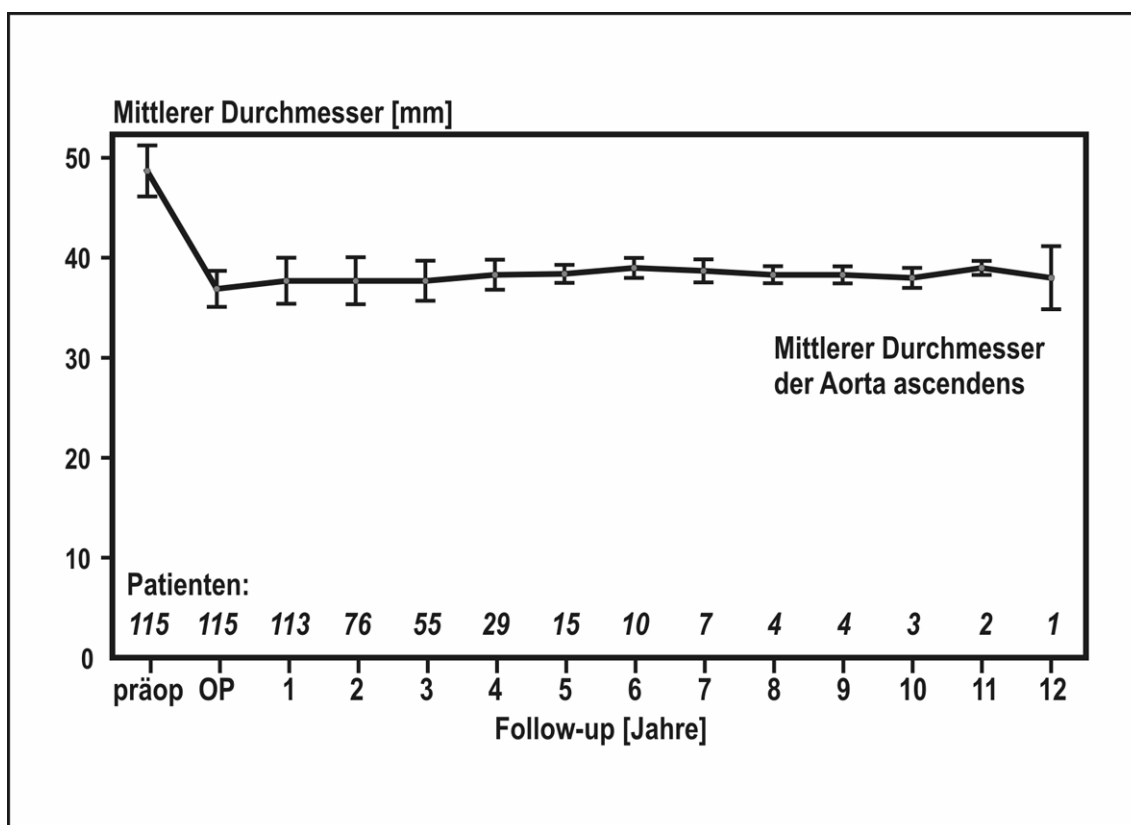
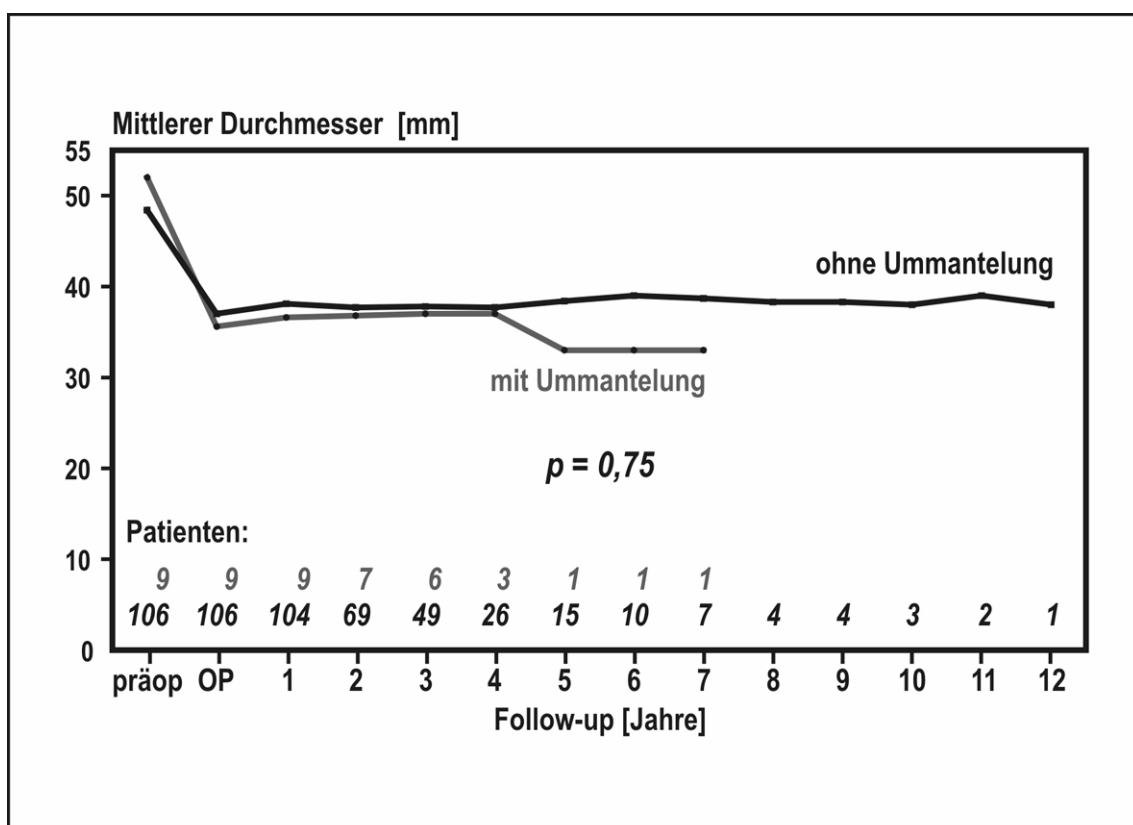


Abb. 34:

Mittlerer Durchmesser der Aorta ascendens von Gruppe 1 (ohne Ummantelung) und Gruppe 2 (mit Ummantelung) während des Nachbeobachtungszeitraumes.

Es besteht kein Unterschied im mittleren Durchmesser der Aorta ascendens zwischen beiden Gruppen. Die Zahl der Patienten unter Risiko zu jedem Zeitpunkt wird angegeben (OP = Operation, präop. = präoperativ).



#### 4.6.3. Redilatation der Aorta ascendens

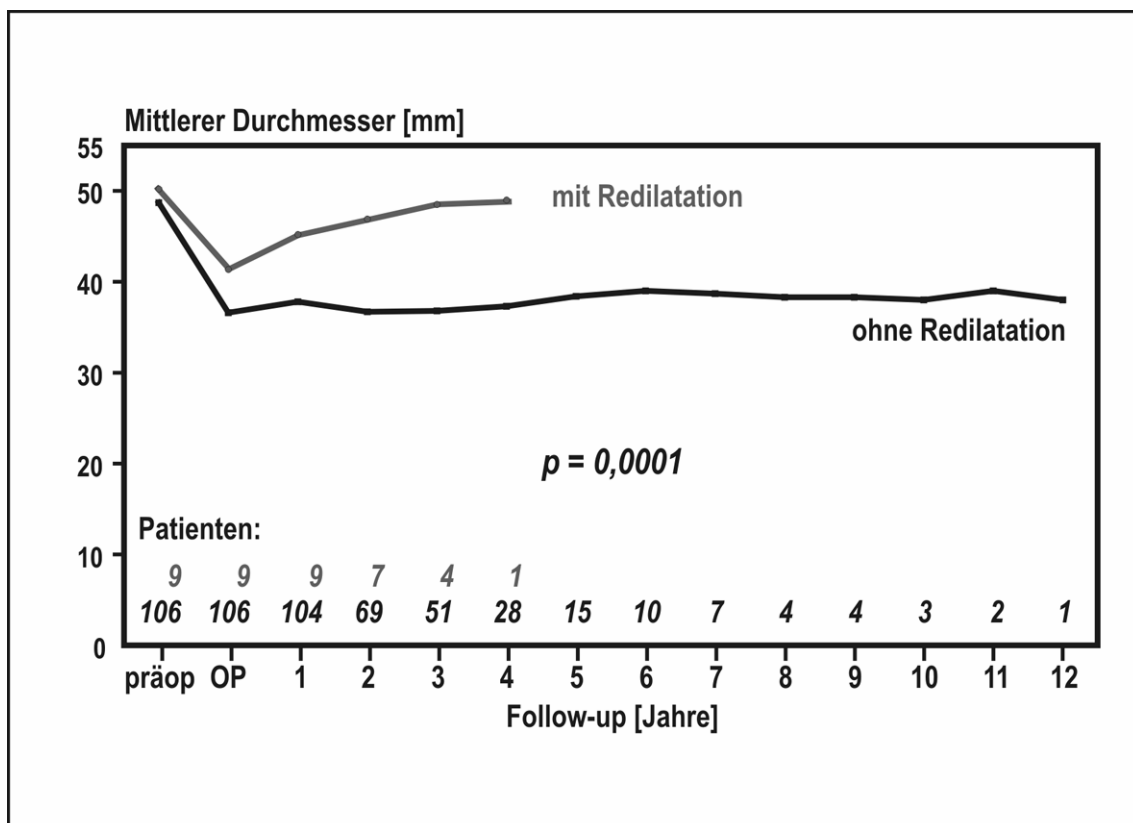
Während des Nachbeobachtungszeitraumes kam es bei neun Patienten (8,9 %) von Gruppe 1 zu einer Aorta ascendens Dilatation (Durchmesserzunahme  $\geq 4$  mm), dagegen entwickelte kein Patient von Gruppe 2 eine Zunahme des Aorta ascendens Durchmessers.

Die einzige Variable, die einen Einfluss auf das Auftreten einer postoperativen Redilatation hatte, war der frühpostoperative Durchmesser der Aorta ascendens. Bei den Patienten, die im Verlauf eine Redilatation entwickelten, war der Durchmesser der Aorta ascendens unmittelbar nach Durchführung der Aorta ascendens Reduktionsplastik signifikant grösser ( $41,4 \pm 3,1$  mm) als bei Patienten ohne spätere Redilatation ( $36,6 \pm 3,4$  mm),  $p < 0,0001$  (Abb. 35).

Es bestanden keine Unterschiede zwischen den Patienten von Gruppe 1 mit späterer Redilatation der Aorta ascendens und den anderen Patienten dieser Gruppe bezüglich des Alters ( $p = 0,096$ ), der zugrundeliegenden Aortenklappenerkrankung, des Geschlechtes, des Follow-up-Intervalls (im Mittel 33,5 Monate bzw. 39,7 Monate) ( $p = 0,53$ ) und des präoperativen Durchmessers der Aorta ascendens ( $50,2 \pm 2,4$  mm vs.  $48,7 \pm 5,3$  mm,  $p = 0,417$ ).

Abb. 35:

Mittlerer Durchmesser der Aorta ascendens während des Nachbeobachtungszeitraumes bei Patienten mit und ohne Redilatation der Aorta ascendens (um mehr als 4 mm). Die Zahl der Patienten unter Risiko zu jedem Zeitpunkt wird angegeben. (OP = Operation, präop. = präoperativ)



## 5. DISKUSSION

### 5.1. Unterschiede in den klinischen Manifestationen bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappen bei Patienten mit Operation an der Aortenklappe oder an der Aorta ascendens

Zur genauen Häufigkeit der klinischen Manifestationen der bikuspiden Aortenklappe finden sich in der Literatur nur Angaben aus älteren Studien oder Schlussfolgerungen aus kleineren Untersuchungsserien (18, 178, 45, 138, 16, 98).

In unsere Studie konnten wir 2570 Patienten einschliessen, davon 555 Patienten mit bikuspider Aortenklappe. Damit ist unsere Patientengruppe mit bikuspider Aortenklappe, die einer komplexen Analyse unterzogen wurden, das grösste veröffentlichte Patientenkollektiv mit dieser angeborenen Fehlbildung. Daher war es durch unsere Untersuchungen möglich, im Gegensatz zu den in der bisherigen Literatur zu diesem Aspekt veröffentlichten, zum Teil sehr unterschiedlichen Daten, exakte Angaben bezüglich der Häufigkeit des Auftretens der verschiedenen klinischen Manifestationen zu machen.

#### **Aortenklappenstenose und Aortenklappeninsuffizienz**

Mit dem signifikanten Rückgang des akuten rheumatischen Fiebers und seiner Folgen haben die nichtreumatischen Ursachen für Klappenerkrankungen an Bedeutung gewonnen. Gegenwärtig ist die bikuspidale Aortenklappe eine der häufigsten Ursachen für die operationspflichtige isolierte Aortenklappenstenose und Aortenklappeninsuffizienz (20, 163).

Auch Turina sieht die bikuspidale Aortenklappe als die häufigste Ursache eines isolierten operationspflichtigen Aortenklappenvitiums. In seinem Patientenkollektiv lag bei 45 % der Fälle eine isolierte Aortenklappenstenose, bei 24 % der Fälle eine isolierte Aortenklappeninsuffizienz und bei 37 % der Patienten mit einem kombinierten Aortenklappenvitium eine bikuspidale Aortenklappe zugrunde (178).

Roberts untersuchte in seiner Studie die Autopsiebefunde von 85 Patienten, bei denen eine bikuspidale Aortenklappe gefunden wurde. 61 Patienten hatten eine Aortenklappenstenose mit oder ohne begleitende Aortenklappeninsuffizienz, elf Patienten eine reine Aortenklappeninsuffizienz, bei 13 Patienten lag eine funktionell normale bikuspidale Aortenklappe vor (143).

Eine bikuspidale Aortenklappe ist nicht primär stenotisch, sondern die Stenosierung entwickelt sich im Verlauf des Lebens (48, 58). Allerdings beschreibt Cheitlin in einer Autopsieserie neun Kinder mit einer angeborenen Aortenklappenstenose, bei denen die Aortenklappe bikuspid angelegt war. Die Kinder befanden sich im Alter von fünf Wochen bis neun Jahren (31).

Die abnormale Architektur bikuspidaler Aortenklappen induziert einen turbulenten Blutfluss, der die Taschenklappen traumatisiert und zu Fibrose, erhöhter Rigidität und Kalzifizierung führt (164).

Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe zeigen eine deutlich schnellere Progression im Verlauf der Aortenklappenstenosierung. Die Aortenklappensklerose beginnt bereits im zweiten Lebensjahrzehnt. Die Zunahme des Druckgradienten über der Aortenklappe beträgt ca. 18 mmHg pro Jahrzehnt, wobei die Geschwindigkeit der Sklerosierung von der Position und der Exzentrizität der Taschenklappen abhängig ist. Bei Patienten mit anterior-posterior angeordneten, exzentrischen Taschenklappen ist die Progression des Druckgradienten besonders hoch (18).

Mills analysierte den natürlichen Verlauf der Aortenklappenveränderung von 41 Patienten mit einer bikuspidalen Aortenklappe, die bei der Erstuntersuchung eine normale Klappenfunktion aufwiesen. Während eines mittleren Beobachtungszeitraumes von ca. elf Jahren mussten sich zwei Patienten aufgrund einer signifikanten Aortenklappenstenose einer Operation unterziehen, fünf weitere Patienten entwickelten eine leichte Aortenklappenstenose, drei Patienten erlitten eine bakterielle Endokarditis (112).

Mautner fand, dass jenseits des 60. Lebensjahres 53 % der Patienten mit einer bikuspidalen Aortenklappe eine bedeutende Aortenklappenstenose entwickeln (103).

Dare zeigte, dass mehr als ein Drittel aller Patienten mit einer isolierten Aortenklappenstenose eine bikuspidale Aortenklappe haben. Von allen Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe, die zwischen 1965 und 1990 an der Mayo-Klinik einen Aortenklappenersatz erhielten, zeigten 81 % der Patienten eine Aortenklappenstenose (36).

Fenoglio analysierte 152 Autopsiefälle mit bikuspidaler Aortenklappe im Alter über 20 Jahre und fand bei 28 % der untersuchten Präparate eine Aortenklappenstenose. Die Inzidenz der Aortenklappenstenose nahm mit dem Alter zu. So zeigten 46 % der Patienten über 50 Jahre und 73 % der Patienten über 70 Jahre eine Aortenklappenstenose. Die Stenosierung war in der Mehrzahl der Fälle durch noduläre Verkalkungen bedingt. Nur bei acht Fällen lag eine Verschmelzung der Kommissuren vor. 32 % der Patienten hatten eine normal funktionierende Aortenklappe. Dieser Anteil war in allen Altersgruppen etwa gleich gross (58).

Eine Verkalkung der Taschenklappen war bei Aortenklappenstenose häufiger zu finden als bei Aortenklappeninsuffizienz, dagegen war bei Aortenklappeninsuffizienz häufiger eine Anulusdilatation zu beobachten (152).

Isner fand eine unterschiedliche Histoarchitektur der verkalkten Taschenklappen bei Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe. Bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe fanden sich diffuse Kalkablagerungen im gesamten Körper der Taschenklappen, wohingegen bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe meist noduläre Kalkablagerungen auf fibrosierten Taschenklappen zu finden waren. Er wertete die diffuse Verteilung der Kalkablagerungen bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe als Ursache dafür, dass sowohl perkutane als auch intraoperative Valvuloplastien bei diesen Patienten häufig versagen (43, 83, 32).

Neben degenerativen Veränderungen können auch die Folgen einer Endokarditis bzw. postinflammatorische Zustände die Funktion einer bikuspiden Klappe beeinträchtigen. Sadée fand in der histologischen Untersuchung von 181 bikuspiden Aortenklappen nach Aortenklappenersatz zwölf Fälle mit postinflammatorischen Veränderungen (153).



Untersuchungen an kardiochirurgischen Patientenkollektiven zeigten, dass 20 bis 30 % der durchgeführten Aortenklappenoperationen auf eine reine Aortenklappeninsuffizienz zurückzuführen waren. Weitere zwölf bis 30 % der Fälle wurden wegen eines kombinierten Aortenklappenitiums operiert (64).

Die Suffizienz des Aortenklappenschlusses ist sowohl von der Anatomie der Taschenklappen als auch der dreidimensionalen Geometrie der Aortenwurzel und der Sinus valsalvae abhängig.

Olson analysierte die Ursachen für eine isolierte Aortenklappeninsuffizienz an 225 im Rahmen eines Aortenklappenersatzes exzidierter Klappen. Dabei zeigten sich vor allem die vier folgenden Befunde: postinflammatorische Zustände (46 %), Aortenwurzeldilatation (21 %), inkompletter Schluss der bikuspiden Aortenklappe (20 %) und infektiöse Endokarditis (9 %). 54 der 225 Patienten hatten eine bikuspidale Aortenklappe. Bei Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe war die Ursache der Insuffizienz bei 31 % der Patienten eine Aortenwurzeldilatation, bei 62 % ein Prolaps der Taschenklappen und bei 7 % eine Dissektion der Aorta ascendens (127).

Die Aortenklappeninsuffizienz bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe entsteht nach Roberts durch inkompletten Schluss der beiden Taschenklappen oder durch den Prolaps einer Taschenklappe (146,168).

Andere Autoren schreiben das Entstehen einer Aortenklappeninsuffizienz bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe in bis zu 80 % der Fälle einer Endokarditis, in 5 % der Fälle einer Klappenringdilatation und bei 15 % der Patienten einer Dilatation der Aorta ascendens zu (143, 58).

Nach Eliot besitzt die bikuspidale Aortenklappe eine intrinsische Inkompetenz, die durch die ungleiche Grösse der beiden Taschenklappen bedingt ist. Die grössere der beiden Taschenklappen neigt dazu, einen Prolaps zu entwickeln. Die Klappeninsuffizienz kann aber auch dadurch bedingt sein, dass es durch die Sklerosierung und Verkalkung der angeborenen Raphe zur Einziehung des freien Randes und zur Verziehung einer der Taschenklappen kommt (50).

In der bereits oben erwähnten Autopsieserie von Fenoglio zeigten 40 % der Patienten eine Aortenklappeninsuffizienz. Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 35 Jahre, kein Patient war älter als 70 Jahre. 77 % der Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz hatten eine Endokarditis erlitten. Daraus folgernd postulierte Fenoglio, dass eine Aortenklappeninsuffizienz bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe meist durch eine Endokarditis verursacht wird (58).

Pachulski verfolgte den Verlauf von 51 Patienten mit bikuspider Aortenklappe anhand echokardiographischer Untersuchungen in einem Zeitraum von sechs bis 46 Monaten. Bei 10 % dieser Patienten fand sich zusätzlich eine Aortenisthmusstenose. Bei Eintritt in die Studie hatten 31 Patienten eine normal funktionierende bikuspidale Aortenklappe, 15 Patienten eine signifikante Aortenklappeninsuffizienz, drei Patienten eine isolierte Aortenklappenstenose und zwei Patienten ein kombiniertes Aortenklappenvitium. Von neun Patienten mit initial normaler Aortenklappenfunktion kam es bei vier Patienten zur Entwicklung einer Aortenklappenstenose, bei zwei Fällen zur Ausbildung einer Aortenklappeninsuffizienz. Bei drei dieser Patienten war ein Aortenklappenersatz erforderlich (in zwei Fällen wegen Aortenklappenendokarditis, in einem Fall wegen Aortenklappeninsuffizienz). Während des Nachbeobachtungszeitraumes des Patientenkollektivs wurde bei insgesamt sechs Patienten ein Aortenklappenersatz durchgeführt, in drei Fällen wegen Aortenklappeninsuffizienz, in zwei Fällen wegen Aortenklappenendokarditis und bei einem Patienten wegen einer Aortenklappenstenose. Am Ende der Studie zeigten nur noch 22 Patienten eine funktionell normale bikuspidale Aortenklappe (130). Im Gegensatz zu anderen Studien, bei denen die Entwicklung einer Aortenklappenstenose bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe im Vordergrund steht, zeigt sich in dieser klinischen Studie ein besonders hoher Anteil von Patienten mit Aortenklappeninsuffizienz.

Auch in der Studie von Yotsomuto (189) war mit 27 von 63 Fällen der Anteil der Patienten mit bikuspider Aortenklappe, die sich wegen einer isolierten Aortenklappeninsuffizienz einer Klappenersatzoperation unterziehen mussten, besonders hoch. Ausserdem zeigte sich, dass die Patienten mit bikuspider Klappe und operationspflichtiger Aortenklappeninsuffizienz signifikant jünger waren als die Patienten mit bikuspider Aortenklappe und Aortenklappenstenose (45 vs. 60 Jahre).

Sadée untersuchte Aortenklappenpräparate von 184 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe, die sich einem Aortenklappenersatz unterzogen. Davon hatten vierzehn eine reine Aortenklappeninsuffizienz, bei elf dieser vierzehn Patienten bestand eine Raphe mit einer zentralen Einziehung einer Taschenklappe. Sadée schlussfolgerte, dass vor allem diese Patienten eine reine Aortenklappeninsuffizienz entwickeln (154).

In unserer Studie war das Indikationsspektrum der zur Operation führenden Aortenklappenveränderung bei Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe gleich. Die Mehrheit der Patienten in beiden Gruppen wurde wegen einer isolierten Aortenklappenstenose operiert. 63,1 % der Patienten wurden wegen einer Aortenklappenstenose operiert, 11,5 % wegen eines kombinierten Aortenklappenvitiums und 22,7 % wegen einer Aortenklappeninsuffizienz.

Diese Zahlen stimmen sowohl mit der chirurgischen Serie von Turina und Fremes (178, 64), als auch den Autopsiestudien von Roberts und Fenoglio überein (142, 58). Das gehäufte Auftreten von Aortenklappenstenosen und die schnelle Progression des Druckgradienten bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe wurde bereits von Beppu dokumentiert (18).

In unserer Serie zeigte sich, dass die Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe zum Operationszeitpunkt im Durchschnitt zehn Jahre jünger waren als die Patienten mit trikuspidem Aortenklappenvitium.

### **Aorta ascendens Aneurysma/ Dilatation**

Das Vorhandensein einer bikuspiden Aortenklappe prädisponiert die Patienten zur Entwicklung von Aneurysmen der Aorta ascendens (4).

Eine Aorta ascendens Dilatation tritt bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe unabhängig vom Alter des Patienten oder vom hämodynamischen Schweregrad der Klappenerkrankung auf (74).

Auch nach Ersatz der bikuspiden Aortenklappe kann es zur Entwicklung eines Aneurysmas der Aorta ascendens kommen. Von Kodolitsch fand bei der multivariaten Analyse von Patienten, die nach Aortenklappenersatz ein Ascendens-

Aneurysma entwickelten, dass die bikuspidale Aortenklappe als Prediktor einzustufen ist ( $p < 0,03$ ) (183).

In der Studie von Yotsumoto aus dem Jahre 1998 hatten 10 % der Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe eine Dilatation der Aorta ascendens. In der Untersuchung von Ando aus dem gleichen Jahr zeigten 12,4 % der Fälle eine Erweiterung der Aorta ascendens (189, 4).

Roman veröffentlichte 1989 echokardiographisch ermittelte Normalwerte der Aortenwurzel für Kinder und Erwachsene. Der mittlere Durchmesser der proximalen Aorta ascendens betrug bei Männern  $3,0 \pm 0,4$  cm und bei Frauen  $2,7 \pm 0,4$  cm (149).

Wir haben den Beginn einer Aorta ascendens Dilatation aufgrund dieser Werte, und weil sich dann auch die typische angiographische Konfiguration auszubilden beginnt, bei 3,8 cm definiert. Patienten mit einer Aorta ascendens Erweiterung von mehr als 4,5 cm analysierten wir separat.

Unsere Studie zeigte bei 34,9 % unserer Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe eine Aorta ascendens Dilatation grösser als 3,8 cm. Eine Durchmesser-vergrösserung auf über 4,5 cm wurde bei 22,7 % der Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe beobachtet und nur bei 5,5 % der Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe.

Wir können somit die größere Häufigkeit der Entwicklung einer Aorta ascendens Dilatation bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe bestätigen und darüber hinaus belegen, dass diese Form der Gefäßveränderung häufiger auftritt, als bislang in der Literatur beschrieben wurde (189, 4).

## **Endokarditis**

Der bikuspiden Aortenklappe wird in der Literatur eine grössere Anfälligkeit gegenüber der Endokarditis zugeschrieben. Die in klinischen und chirurgischen Studien veröffentlichten Zahlen differieren stark von den Angaben aus Autopsiestudien.

Mills berichtete über den Verlauf von 41 Patienten, die bei der Erstuntersuchung eine funktionell normale bikuspiden Aortenklappe aufwiesen. Drei dieser Patienten (7,3%) mit bikuspiden Aortenklappe erlitten im Verlauf des Nachbeobachtungszeitraumes (fünf bis 25 Jahre) eine Endokarditis (112).

In der Autopsiestudie von Roberts (135) zeigten 15 % der 85 untersuchten Patienten mit bikuspiden Aortenklappe Zeichen einer stattgehabten Aortenklappenendokarditis.

In der Serie von Turina (178), in der die Ursachen für die Entstehung eines Aortenklappenenvitiums an einem chirurgischen Patientenkollektiv von 388 Patienten untersucht wurden, zeigte sich, dass 7 % der Patienten mit einem Aortenklappenenvitium eine Endokarditis erlitten. Die Häufigkeit der Endokarditis war bei Vorliegen einer bikuspiden bzw. trikuspiden Aortenklappe mit 7,4 % bzw. 6,9 % fast identisch.

Die Ergebnisse unserer Studie decken sich mit denen von Turina dahingehend, dass auch wir eine ähnlich hohe Endokarditisinzidenz bei Patienten mit bikuspidem bzw. trikuspidem Aortenklappenenvitium (10,6% vs. 9,9%) gesehen haben. Allerdings ist der Anteil der Patienten mit einer Endokarditis in unserem Patientenkollektiv in beiden Gruppen höher als in der Studie von Turina. Das ist dadurch bedingt, dass in der Serie von Turina, Patienten, die wegen einer akuten Endokarditis operiert werden mussten, ausgeschlossen wurden. Er hat nur Patienten erfasst, bei denen eine früher abgelaufene Endokarditis zur Ausbildung eines operationspflichtigen Aortenklappenenvitiums geführt hat.

Das Zeitintervall zwischen dem Ereignis einer Endokarditis und der Aortenklappenersatzoperation unterschied sich zwischen Patienten mit trikuspiden bzw. bikuspiden Aortenklappe nicht.

Allerdings beobachteten wir, dass bei Patienten mit bikuspiden Aortenklappe, die eine Endokarditis erlitten hatten, signifikant häufiger eine Operation erforderlich war als bei Patienten mit trikuspidem Aortenklappenenvitium und überstandener Endokarditis.

Offenbar stellt die bikuspiden Aortenklappe im Vergleich zur trikuspiden Aortenklappe ein instabileres System dar, bei dem bereits geringfügige

postendokarditische Residuen an den Taschenklappen ausreichen, um eine operationspflichtige Aortenklappeninsuffizienz zu bewirken.

### **Koronare Herzkrankheit**

Turina (178) sah bei Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe keinen signifikanten Unterschied (12 % vs. 11 %) bzgl. des Vorliegens einer zusätzlichen Koronarsklerose (Lumeneinengung von über 50 %).

In unserem Patientengut ist der Anteil der Patienten mit signifikanter koronarer Herzkrankheit deutlich höher, obwohl die Altersverteilung der Patienten in beiden Studien gleich ist. Dabei definieren wir eine signifikante Koronarsklerose als eine Lumeneinengung von mehr als 70 %, weil es dann zu einer signifikanten Beeinträchtigung der myokardialen Blutversorgung kommt (181).

Die Patienten mit trikuspidem Aortenklappenvitium, die im Durchschnitt fünf Jahre älter waren als die Patienten mit bikuspidem Klappenvitium, hatten auch signifikant häufiger eine zusätzliche operationspflichtige koronare Herzkrankheit (36,8 % vs. 20,2%).

### **Assoziierte Anomalien**

Bikuspide Aortenklappen können sowohl isoliert als auch in Kombination mit anderen angeborenen Herzfehlern auftreten. Besonders häufig ist die Kombination mit einer Aortenisthmusstenose. In den Studien von Becker zeigten 46 % der Patienten mit einer Aortenisthmusstenose eine bikuspidе Aortenklappe (16). Folger analysierte die Aortographien von 13 Kindern und jungen Erwachsenen mit einer Aortenisthmusstenose. Bei elf Patienten fand er eine bikuspidе Aortenklappe, deren gemeinsames angiographisches Merkmal zwei gleich große Taschenklappen waren (62).

Kappetein untersuchte 109 wegen einer Aortenisthmusstenose operierte Patienten auf das Vorliegen zusätzlicher kardialer Anomalien. 52 % dieser Patienten zeigten als Zusatzbefund eine bikuspidе Aortenklappe (88). Reifenstein fand ebenfalls bei 43 % der Patienten mit Aortenisthmusstenose eine bikuspidе Aortenklappe (138).

Auch wir stellten bei unseren Patienten mit bikuspiden Aortenklappe einen signifikant höheren Anteil an Patienten mit zusätzlicher Aortenisthmusstenose im Vergleich zu den Patienten mit trikuspiden Aortenklappe fest (1,8 % vs. 0,1 %,  $p < 0,0001$ ).

Eine weitere assoziierte Anomalie stellt die sub- bzw. supra-avalvuläre linksventrikuläre Ausflusstraktstenose dar. Delius beschrieb die chirurgische Behandlung von 47 Patienten mit sub- oder supra-avalvulärer linksventrikulärer Ausflusstraktstenose. Bei 16 dieser Patienten (34 %) bestand eine bikuspiden Aortenklappe. Es fand sich bei 9 dieser Patienten im Alter von 4 Monaten bis 31, im Mittel 7,8 Jahren, eine sub-avalvuläre Stenose und bei 7 der Patienten eine supra-avalvuläre Stenose (38).

In einer Autopsiestudie, die 1022 Präparate von Patienten, die mit einem angeborenen Herzfehler verstorben waren umfasste, analysierte Duran die 95 Fälle mit bikuspiden Aortenklappe auf das Vorliegen begleitender kardiovaskulärer Anomalien. Bei 28 Fällen trat die bikuspiden Aortenklappe als isolierter Fehler auf. Bei 67 Patienten, die ausschließlich im Alter unter 10 Monaten verstarben, war die bikuspiden Aortenklappe mit anderen angeborenen Herzfehlern assoziiert. Am häufigsten war die Kombination mit einem Ventrikelseptumdefekt und einer Aortenbogenobstruktion (24 von 67).

Eine isolierte Aortenbogenobstruktion lag in sieben von 67, ein isolierter Ventrikelseptumdefekt in 17 von 67 und ein atrioventrikulärer Septumdefekt in vier von 67 Fällen vor. Selten war die bikuspiden Aortenklappe mit einem double inlet left ventricle, Mitralklappenatresie, persistierendem Duktus arteriosus, Fallot'scher Tetralogie und Transposition der grossen Arterien kombiniert. Die Koexistenz einer sowohl bikuspiden Aorten- als auch bikuspiden Pulmonalklappe wurde bei elf Fällen festgestellt (45).

Folger untersuchte zu dieser Fragestellung 17 Patienten im Alter von 11 bis 20 Jahren mit bikuspiden Aortenklappe und zusätzlichen kardiovaskulären Missbildungen angiographisch. Neun Patienten hatten eine zusätzliche Aortenisthmusstenose, drei Patienten eine Aortenisthmusstenose mit einem oder mehreren zusätzlichen Septumdefekten. Jeweils ein Patient zeigte eine

Pseudokoarktation der Aorta, einen Ventrikelseptumdefekt, eine subvalvuläre Aortenstenose und einen double outlet right ventricle (62).

Moore fand in einer Autopsiestudie von 108 Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe folgende assoziierte Anomalien in absteigender Häufigkeit: Aortenisthmusstenose, Ventrikelseptumdefekt, Mitralatresie, Duktus arteriosus persistens, M. Fallot, Transposition der grossen Arterien, Trikuspidalatresie. Das mittlere Alter dieser Patienten betrug 8 Jahre (113).

In unserer Studie an ausschliesslich erwachsenen Patienten sahen wir nur den Vorhofseptumdefekt und die hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie als zusätzlich assoziierte Anomalie. Dabei trat die hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe signifikant häufiger auf als bei Patienten mit trikuspider Klappe ( $p = 0,009$ ). Zwischen den beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied im Auftreten des Vorhofseptumdefektes.

### **Typ A-Aortendisektion**

Die bikuspiden Aortenklappe gilt als ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Aortendisektionen (24, 52, 65, 71, 182).

Fenoglio stellte fest, dass bei etwa 5 % der Patienten mit bikuspider Aortenklappe eine Aortendisektion die Todesursache ist (58).

In einer von Larson durchgeführten Autopsiestudie mit 21000 Sektionen wurden 161 Aortendisektionen analysiert, die innerhalb von 21 Jahren behandelt wurden. Dabei war das Risiko für eine Typ A Dissektion bei Vorhandensein einer bikuspiden Aortenklappe neunfach höher als bei Vorliegen einer trikuspiden Aortenklappe. In dieser Serie war die Inzidenz einer bikuspiden Aortenklappe bei Vorliegen einer Aortendisektion zehnfach höher als bei Patienten ohne Dissektion (98).

In unserem chirurgischen Patientenkollektiv beobachteten wir im Gegensatz zu den oben genannten Autopsiestudien akute Typ A Dissektionen signifikant häufiger bei Patienten mit trikuspiden Aortenklappe (7,1 % vs. 3,4 %,  $p = 0,002$ ).

Dies kann dadurch bedingt sein, dass Patienten mit bikuspiden Aortenklappe aufgrund der Besonderheiten der Aortenwandbeschaffenheit, häufiger bereits beim



Ereignis der Dissektion eine freie Ruptur erleiden und somit die chirurgische Behandlung nicht mehr erreichen.

Bezüglich der Altersunterschiede stellten sowohl Larson als auch Roberts fest, dass Aortendissektionen bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe in jüngerem Lebensalter auftraten als bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe. In der Studie von Larson betrug das mittlere Alter der Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Aortendissektion 55 Jahre, bei Roberts 54 Jahre, das mittlere Alter der Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe und Aortendissektion lag in den genannten Studien bei 63 bzw. 62 Jahren (98, 140).

Auch in unserem Patientenkollektiv waren die Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe älter als die Patienten mit bikuspidaler Klappe, allerdings war der Unterschied nicht signifikant ( $61,2 \pm 11,7$  Jahre vs.  $56,9 \pm 11,4$  Jahre,  $p = 0,129$ ).

## **5.2. Konfiguration der Aorta ascendens und Muster der Koronararterienversorgung bei Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe**

### **Durchmesser der Aortenwurzel und der Aorta ascendens**

Unsere Analyse der Messwerte aus dem Bereich der Aortenwurzel und Aorta ascendens zeigte signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe, wie sie auch von anderen Autoren beschrieben wurden. (131, 74, 89, 121).

Wir verglichen zunächst die Gruppe der Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe ohne Dilatation der Aorta ascendens mit den Patienten, die aufgrund einer koronaren Herzkrankheit zur Operation aufgenommen wurden und eine trikuspidale Aortenklappe und eine normale Konfiguration der Aorta aufwiesen. Neben einem grösseren Durchmesser der Aorta ascendens fanden wir bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe eine signifikant stärker ausgeprägte Elongation der Aorta

ascendens als bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe. Wir konnten dies nachweisen, in dem wir jeweils den Abstand zwischen der Aortenklappenebene und dem Punkt des maximalen Durchmessers der Aorta ascendens an der äusseren und inneren Krümmung der Aorta ascendens ermittelten. Neu an dieser Methode ist die Tatsache, dass durch die Einbeziehung der Durchmesser zwischen Aortenklappenebene und innerer und äusserer Krümmung den veränderten hämodynamischen Bedingungen über einer bikuspidalen Aortenklappe als Gesamtkomplex Rechnung getragen wird. Im Gegensatz zu unseren Messungen nahmen die verschiedenen Untersucher nur Durchmesserbestimmungen in Höhe der Aortenklappenebene, der Sinus valsalvae, des sinutubulären Überganges und der Aorta ascendens zur Analyse der Aortenwurzelmasse vor. Dabei fanden sie, dass der Durchmesser der Aortenwurzel bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe signifikant grösser ist als bei alters- und geschlechtsentsprechenden Kontrollpatienten mit trikuspidaler Aortenklappe (130). Eine Aortenwurzel-Dilatation trat bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe unabhängig vom Alter des Patienten oder vom hämodynamischen Schweregrad der Klappenerkrankung auf (74).

In einer weiteren Analyse verglichen wir Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens mit Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe, Aortenklappenventilium und poststenotischer Dilatation. Dabei fanden wir bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe einen grösseren maximalen Durchmesser der Aorta ascendens und einen grösseren Aortenklappenringdurchmesser. Ausserdem wiesen die Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe einen grösseren Abstand zwischen der Aortenklappenebene und dem Punkt des maximalen Durchmessers der Aorta ascendens auf der äusseren Krümmung des Gefässes auf. Dies korrespondiert mit der ausgeprägteren Dilatation der Aorta ascendens bei diesen Patienten.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten, dass sich die Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe im Laufe des Lebens in zwei Gruppen aufteilen. Eine Gruppe entwickelte eine Dilatation der Aorta ascendens, die in ihrer Konfiguration der poststenotischen Dilatation ähnelt wie sie bei Patienten mit Aortenklappenventilium bei trikuspidaler Klappe beobachtet wird. Die andere Gruppe zeigte einen normalen

Durchmesser der Aorta ascendens, entwickelte aber eine Elongation des Gefässes in diesem Bereich.

Durchmesserbestimmungen im Bereich der Aorta ascendens wurden bereits von verschiedenen Untersuchern vorgenommen (84). Aronberg (6) führte eine Studie durch mit dem Ziel, die normale Variationsbreite des Durchmessers der thorakalen Aorta zu bestimmen. Die Aorta ascendens wurde auf zwei Ebenen vermessen: ein cm oberhalb der Aortenklappe und ein cm caudal des Aortenbogens. Bei Männern im Alter von 41 - 60 Jahren betrug der mittlere Aortendurchmesser ein cm oberhalb der Aortenklappe (dem Durchmesser im Bereich der Sinus valsalvae entsprechend) 3,72 cm und bei Frauen 3,63 cm. Erwartungsgemäss hatten Alter, Geschlecht und Körpergrösse einen bedeutenden Einfluss auf die Messwerte.

McDonald (105) wies auf die Notwendigkeit hin, die erzielten Messwerte im Bereich der Aorta als Index-Werte wiederzugeben. Er fand, dass das Langzeitüberleben nach einer Aortenklappenersatzoperation wegen einer Aortenklappeninsuffizienz beim Vorliegen einer Aorta ascendens Erweiterung deutlich geringer war. Diese Patienten verstarben häufiger an einer Aortenruptur. Die stärkere Korrelation dieser Ereignisse bestand nicht zu den Absolutwerten des Aorta ascendens Durchmessers, sondern zu den Index-Werten (bezogen auf die Körpergrösse).

Roman (149) präsentierte die auf die Körperoberfläche bezogenen Normwerte und Grenzwerte für den oberen Normalbereich von zweidimensionalen echokardiographischen Aortenwurzelmessungen.

Wir präsentierten unsere Daten sowohl als absolute Werte als auch als Index-Werte, um eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu gewährleisten.

Hahn (74) und Keane (89) untersuchten die Aortenwurzeldimensionen bei Patienten mit trikuspidaler und funktionell unauffälliger Aortenklappe und bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und verschiedenem Schweregrad einer Klappenstenose oder -insuffizienz. Die Aortenwurzelmessungen erfolgten auf vier Ebenen, die wir auch in unserer Studie verwendeten: Aortenklappenring, Sinus valsalvae, sinutubulärer Übergang und Aorta ascendens. Beim Vergleich mit der Kontrollgruppe zeigten alle hämodynamischen Untergruppen der Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe signifikant grössere Aortenwurzelmaße auf Ebene der

Sinus valsalvae, des sinutubulären Überganges und der proximalen Aorta ascendens.

Wir fanden bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe nur den maximalen Durchmesser der Aorta ascendens signifikant grösser als bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe. Die Messwerte im Bereich der Aortenklappenebene, der Sinus valsalvae und des sinutubulären Überganges unterschieden sich nicht signifikant.

Nistri (121) untersuchte die Abmessungen der Aortenwurzel bei jungen männlichen Patienten mit normal funktionierender bikuspider Aortenklappe echokardiographisch. Dabei zeigte sich der mittlere Durchmesser der Aortenwurzel bei diesen Patienten auf Ebene der Sinus valsalvae, der sinutubulären Junktion und der proximalen Aorta ascendens signifikant grösser als bei der Kontrollgruppe. Allerdings zeigten 32 der 66 Patienten mit bikuspider Aortenklappe Aortenwurzeldurchmesser, die sich nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe unterschieden. 34 der Patienten mit bikuspider Klappe hatten abnormale Aortenwurzeldimensionen. In einer anderen Studie zu dieser Fragestellung bekräftigte Nistri (122) diese Beobachtungen und zeigte mittels M-Mode Echokardiographie drei cm distal des Aortenklappenringes, dass die Dehnbarkeit der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe niedriger und der Aortensteifheits-Index höher ist als bei Patienten mit trikuspider Aortenklappe.

Auch in unserem Patientenkollektiv war eine Gruppe von Patienten mit bikuspider Aortenklappe eingeschlossen, die einen normalen Durchmesser der Aortenwurzel und der Aorta ascendens aufwies. Allerdings zeigte sich bei diesen Patienten eine signifikant grössere Elongation der Aorta ascendens im Vergleich zu Patienten mit trikuspider Aortenklappe.

Pachulski (130) berichtete in einer echokardiographischen Studie, dass bei 101 Patienten mit einer funktionell normalen oder minimal stenotischen bikuspiden Aortenklappe die Durchmesser im Bereich der Sinus valsalvae signifikant höher waren als die einer bezüglich des Alters und Geschlechtes identischen Kontrollgruppe.

### **Konfiguration der Aorta ascendens**

Eine weitere wichtige Beobachtung unserer Studie war, dass alle Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Erweiterung des Durchmessers der Aorta ascendens eine Dilatation im Bereich der äusseren Krümmung des Gefässes zeigten. Die innere Krümmung der Aorta ascendens war bei jedem Patienten erhalten, d. h. sie zeigte weiterhin eine konkave Form. Dadurch besteht eine deutliche Abgrenzung zu Patienten mit einem fusiformen Aneurysma der Aorta ascendens, bei denen eine Konvexität der Aortenwand sowohl im Bereich der äusseren als auch der inneren Krümmung vorhanden ist.

Das bestätigt die Annahme, dass die Erweiterung der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe eine Aufweitung im Bereich der Gefässkonvexität und keine typische Aneurysmakonfiguration darstellt.

Patienten mit einer Aortenklappenstenose und trikuspidaler bzw. bikuspidaler Aortenklappe entwickeln häufig eine mehr oder weniger stark ausgeprägte Dilatation der Aorta ascendens. Bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe wird dies ausschliesslich auf den mechanischen Effekt des systolischen Jets, der die Aortenwand mit hoher Geschwindigkeit trifft, zurückgeführt (79). Eine fortschreitende Dilatation der Aortenwurzel tritt nach Ersatz der Aortenklappe nur selten auf. Bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe verhindert jedoch die Korrektur der hämodynamischen Abnormität laut Nancarrow nicht die Ausbildung von Aneurysmen und Dissektionen im weiteren Verlauf (117). Burks wies deshalb ausdrücklich daraufhin, dass eine "poststenotische Dilatation" bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe kein benigner Befund ist (24).

Auch Reul (139) untersuchte die Aortenwurzelgeometrie an Hand von Angiographiefilmen. Er fand eine Korrelation der Aortenwurzelgeometrie zu bestimmten Aortenklappenerkrankungen und definierte fünf charakteristische Formen: Aortenwurzel bei gesunden Normalpersonen, bei Aortenklappenstenose, bei Aortenklappeninsuffizienz, bei kombiniertem Aortenklappenvitium, bei Patienten nach Aortenklappenersatz. Eine spezielle Morphologie bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe wird nicht beschrieben.

Wir hingegen bezogen uns bei der Klassifikation unserer Patienten auf folgende Grundformen der Morphologie der Aorta ascendens : normal, marfanoid, Aneurysma, Dilatation im Bereich der Gefäßkonvexität, weil sich diese sowohl nach morphologischen, aber auch therapeutischen Kriterien voneinander abgrenzen.

Im Gegensatz zu Reul fanden wir, wie oben dargelegt, sehr wohl eine charakteristische Konfiguration der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe.

### **Bikuspide Aortenklappe und Muster der Koronargefäßversorgung**

Higgins vermutete, dass die bikuspidale Aortenklappe Teil eines komplexen Entwicklungsfehlers ist, der auch die umgekehrte Dominanz des Koronararteriensystems einschliesst. Er analysierte die Koronarangiographien von 44 pädiatrischen Patienten mit angiographischem Nachweis einer bikuspidalen Aortenklappe. Eine Dominanz des linken Koronarsystems war bei 56,8 % der Patienten zu finden (75).

In einer Autopsieserie von 973 Patienten untersuchte Hutchins das Muster der Koronararterienversorgung. Es fand sich in 70 % der Präparate ein Rechtstyp, bei 20 % ein Indifferenztyp und bei 10 % ein Linkstyp des Koronarsystems. Allerdings zeigten die 34 Herzpräparate mit einer bikuspidalen Aortenklappe zu 29 % einen Linkstyp, zu 24 % einen Indifferenztyp und zu 47 % einen Rechtstyp (82).

Auch wir fanden bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe im Vergleich zu Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe einen signifikant höheren Anteil von Patienten mit Dominanz des linken Koronarsystems.

Dies war sowohl bei Patienten mit als auch ohne Dilatation der Aorta ascendens zu beobachten.

In beiden Gruppen betrug der Prozentsatz der Patienten mit Linksdominanz des Koronarsystems etwa 20 % und war damit deutlich geringer als in den Serien von Hutchins und Higgins.

Hutchins vermutete, dass sowohl die Aortenisthmusstenose als auch die Dominanz des linken Koronararteriensystems durch eine Imbalance des Blutflusses in der frühen Kardiogenese entstehen (82).

Auch die Länge des linken Hauptstammes unterscheidet sich zwischen Patienten mit trikuspidaler bzw. bikuspidaler Aortenklappe. Bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe hat der linke Hauptstamm eine durchschnittliche Länge von 10 mm, bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe hingegen nur 5 mm (82).

### **5.3. Morphometrische Unterschiede der Aortenmedia bei Patienten mit bikuspidaler und trikuspidaler Aortenklappe**

Eine bikuspidale Aortenklappe ist, selbst wenn sie funktionell normal ist, häufig mit einer Erweiterung der Aorta ascendens assoziiert. Diese Aortenwanddilataion ist typischerweise im Bereich der Konvexität der Aorta ascendens lokalisiert.

Das Vorhandensein einer bikuspidalen Aortenklappe ist ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten schwerer Komplikationen wie Aortenrupturen und -dissektionen (24, 98).

In der Literatur finden sich nur wenige histologische Untersuchungsdaten zur Aortenwand von Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe. Diese stammen dann auch häufig von Patienten mit manifester Aortendissektion (98, 106, 47, 140, 39). Andere Studien zu diesem Thema beziehen sich nur auf kleine Fallzahlen (133, 1, 3).

Das wesentliche Strukturelement der Tunika media der Aortenwand ist die lamelläre Einheit bestehend aus zwei benachbarten elastischen Lamellen und dem interlamellären Raum.

Dingemans fand, dass die durchschnittliche Dicke der lamellären Einheiten in der inneren und äußeren Hälfte der Aortenmedia etwa identisch ist (41).

Die elastischen Lamellen sind in der normalen Aortenmedia gewellt und in der dilatierten Aorta gestreckt.

Auch die Dicke der elastischen Lamellen ist in der Aortenmedia nach Dingemans relativ konstant.

Die elastische Lamellen zeigen auch an der normalen Aortenwand zahlreiche Fenestrationen, Verdopplungen, Aufspaltungen und Verzweigungen (41).

Unsere Studie wies signifikante Unterschiede in den histologischen Befunden der Wand der Aorta ascendens zwischen Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe auf. Obwohl es keinen Unterschied in der Gesamtstärke der Aortenmedia zwischen diesen beiden Gruppen gab, zeigten Patienten mit bikuspider Aortenklappe dünnere elastische Lamellen der Aortenmedia und grössere Abstände zwischen den Lamellen als Patienten mit trikuspider Aortenklappe. Eine weitere wichtige Beobachtung unserer Studie war eine Zunahme der Distanzen zwischen den elastischen Lamellen in Abhängigkeit von einem zunehmenden Durchmesser der Aorta ascendens sowohl bei Patienten mit bikuspider als auch trikuspider Aortenklappe.

Seit längerer Zeit wird eine kontroverse Diskussion geführt, ob die Aortenwandveränderungen bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe durch einen angeborenen Wanddefekt der Aorta verursacht sind (100, 107, 130, 74, 88, 79, 22) oder die Folge der abnormalen hämodynamischen Belastung der Aortenwand durch die malformierte Klappe sind (106, 161). Bereits 1928 stellte Abbott die Theorie auf, dass die bikuspidale Aortenklappe, die Aortenisthmusstenose und Aortenwandprobleme wie Ausdünnung und Rupturen, auf eine gemeinsame Entwicklungsabnormität zurückzuführen sind (1). Schievink vermutete einen Zusammenhang zwischen einer bikuspiden Aortenklappe und aorto-arterialen Abnormalitäten, weil sich die Semilunarklappen und die Tunica media der Wand der Aorta ascendens, des Aortenbogens und seiner Äste embryologisch gemeinsam aus Zellen der Neuralleiste ableiten. Deshalb wird die bikuspidale Aortenklappe als Teil eines gemeinsamen Entwicklungsdefektes betrachtet, der ebenfalls Aortenisthmusstenosen und Aortenwandveränderungen verursacht (160).

Andererseits wird angenommen, dass ein signifikanter Druckgradient über der Aortenklappe, wie er häufig bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe zu beobachten ist, zu einer hämodynamischen Belastung führt. Dies spielt ebenfalls eine bedeutende Rolle bei der Entwicklung der für diese Patienten charakteristischen Aortenwandveränderungen.



Unsere Studie zeigt bislang zum ersten Mal systematische histologische und morphometrische Untersuchungen an der Aortenwand von Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe. Mit dem erst kürzlich verfügbar gewordenen Mikroskopbild-Analysesystem war es möglich, die Dicke der elastischen Membranen und die Distanzen zwischen den elastischen Membranen an speziell aufbereiteten histologischen Präparaten von Aorta ascendens-Segmenten auszumessen.

Parai analysierte an Movat-gefärbten histologischen Aortenwand-Präparaten qualitativ morphometrisch den Anteil der Fläche des elastischen Gewebes am Gesamtmikroskopbildausschnitt (133). Auch er fand bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe signifikant kleinere Flächen der elastischen Lamellen pro Mikroskopfeld als bei Patienten mit trikuspidaler Klappe.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigten die Besonderheiten der Aortenwandbeschaffenheit bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe im Vergleich zu Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe. Dabei ist eine Aussage darüber, ob die Aortenwandveränderungen bei Patienten mit bikuspidaler Klappe durch einen angeborenen Defekt oder durch eine besondere hämodynamische Belastung der Aortenwand bedingt sind, nicht möglich. Hierzu bedarf es weiterer hämodynamischer Studien in Kombination mit Untersuchungen, die die Ultrastruktur der elastischen Lamellen und der anderen Bestandteile der Aortenmedia analysieren.

#### **5.4. Verhältnis von Aortenwandveränderungen und Aortendurchmesser bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe**

Sowohl stenotische als auch insuffiziente, aber auch funktionell normale bikuspidale Aortenklappen können mit einer lokalen Erweiterung im Bereich der Konvexität der Aorta ascendens assoziiert sein (74).

Dieser Zustand wird bei 10 bis 12 % der Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe, die sich einem herzchirurgischen Eingriff an der Aortenklappe und/oder der Aorta ascendens unterziehen, beobachtet (4, 188).

Bezüglich des zugrundeliegenden Aortenklappenvitiums war in unserer Studie vor allem in der Gruppe mit hochgradiger Dilatation der Aorta ascendens (Durchmesser  $\geq 5,0$  cm) der Anteil der Patienten mit isolierter Aortenklappeninsuffizienz sehr hoch. Auch hier war ein Überwiegen des männlichen Geschlechts besonders deutlich.

Nach Edwards ist die bikuspidale Aortenklappe ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von Aneurysmen und Dissektionen der Aorta ascendens (47).

Ob diesen Komplikationen ein angeborener Aortenwanddefekt zugrunde liegt oder sie die Folge einer durch die bikuspidale Aortenklappe veränderten Hämodynamik sind, wird kontrovers diskutiert.

Nach Schievink (160) stellen bikuspidale Aortenklappen die Expression eines Entwicklungsdefektes dar, der sich auch im Auftreten von Aortenisthmusstenosen und abnormaler Wand der Aorta ascendens äussert. Auffällig ist, dass Dissektionen, Aneurysmen und Rupturen der Aorta bei bikuspidaler Aortenklappe schon bei jungen Patienten auftreten (24). Andere Autoren sind der Ansicht, dass die Veränderungen im Bereich der Aorta ascendens durch die veränderte Hämodynamik bikuspidaler Klappen verursacht werden.

Experimentelle Untersuchungen ergaben, dass eine poststenotische Dilatation als Folge hoher Blutflussgeschwindigkeiten und turbulenter Flüsse distal einer Stenose auftritt (79).

McKusick vertrat 1957 die Meinung, dass die veränderte Klappenmorphologie eine ungewöhnliche Belastung der Aortenwand bewirkt, die zu struktureller Ermüdung führt und eine zystische Medianekrose verursacht. Im Jahr 1972, nach Bekanntwerden weiterer Fälle von Aortendissektionen bei jungen Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe revidierte er seine Meinung dahingehend, dass bei diesem Patientenkollektiv doch eine angeborene Schwäche der Aortenwand vorhanden sein könnte (106, 107).

Bislang existieren keine systematischen histologischen Untersuchungen der Aortenwand von grösseren Patientenkollektiven mit bikuspidaler Aortenklappe und unterschiedlichen Graden der Aorta ascendens-Erweiterung.

Die meisten Befunde stammten von Patienten mit manifester Dissektion. Die Anzahl der Patienten in diesen Serien war gering. So analysierte Edwards (47) 119 Fälle mit tödlicher Aortendissektion, darunter elf Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe. Alle Aortenwandpräparate zeigten nur eine leichte bis mässige zystische Medianekrose.

Roberts (140) beschrieb Autopsieergebnisse von 186 Patienten mit einer Aortendissektion, darunter 14 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe. Histologische Untersuchungen der Aorta wurden bei zehn Patienten dieser Gruppe durchgeführt, dabei zeigte sich in neun Fällen eine schwere Degeneration der Aortenmedia.

Larson (98) beschäftigte sich in seiner Studie von 161 Autopsien ebenfalls mit den Risikofaktoren einer Aortendissektion. 17 Patienten hatten eine bikuspidale Aortenklappe. 27 von 154 Fällen ohne Marfansyndrom zeigten in der histologischen Untersuchung eine Mediadegeneration Grad 3 oder 4. Bei den übrigen Fällen war die Mediadegeneration nur mild ausgeprägt und unabhängig vom Bestehen einer Hypertonie bzw. einer strukturell oder funktionell abnormalen Aortenklappe. Die Mediaveränderungen bei den Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe wurden nicht gesondert ausgewiesen.

In allen vorab genannten Studien legten die Untersucher ihr Hauptaugenmerk auf das Vorhandensein einer zystischen Medianekrose, dabei erfolgte jedoch keine exakte Klassifikation der zystischen Medianekrose wie sie von Schlatman und Becker eingeführt wurde (76, 161).

Auch wurde auf das Vorliegen anderer pathologischer Mediaveränderungen wie Fragmentation elastischer Fasern, Fibrose und Medionekrose kein Bezug genommen.

Schlatmann und Becker, die die histologischen Befunde der Aortenwandpräparate von 100 Patienten unterschiedlichen Alters analysierten, zeigten, dass mit zunehmendem Alter zystische Nekrosen in der Media in verstärkter Masse zu finden sind. Auch Carlson untersuchte das Auftreten der zystischen Medianekrose der Aorta ascendens in Relation sowohl zum Alter des Patienten als auch zum Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie und sah eine Zunahme der zystischen Medianekrose mit steigendem Alter. Ausserdem war die Inzidenz der zystischen Medianekrose bei hypertensiven Patienten im Vergleich zu normotensiven, gleichaltrigen Probanden höher (26). Schlatman bezieht eine kritische Haltung zur zystischen Medianekrose als alleinige Erklärung für eine pathologisch veränderte Aortenwand und empfiehlt eine genaue Analyse aller Degenerationszeichen der Aortenwand mit einer schweregradmässigen Klassifizierung.

Es kann also davon ausgegangen werden, dass die zystische Medianekrose als histopathologisches Merkmal bei der Beschreibung der Aortenwandstruktur überbewertet wurde. Eine geringgradige zystische Medianekrose ist offenbar Ausdruck des normalen Alterungsprozesses der Aorta und somit kein Zeichen für eine schwere strukturelle Veränderung der Aortenwand.

De Sa (39) untersuchte die Aortenwandsegmente von 20 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe. Eine Modifikation der von Schlatman und Becker vorgeschlagenen Klassifikation zur Beschreibung von degenerativen Veränderungen der Aortenmedia diente zur Analyse der Daten. Die Autoren sahen bei den Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe schwerere degenerative Veränderungen der Media als bei den als Vergleichsgruppe dienenden 22 Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe. Es zeigten sich keine Unterschiede im Grad der Medionekrose und Fibrose. Im Gegensatz dazu unterschieden sich nur der Grad der zystischen Medianekrose, der Grad der Veränderungen der glatten Muskelzellschichten und der Fragmentation elastischer Fasern signifikant. Allerdings überwogen bezüglich der zuletzt genannten Parameter auch bei den Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe die leicht

bis mittelgradigen Veränderungen. Die Studie enthält jedoch keine Angaben über den Durchmesser der Aorta ascendens bei den untersuchten Patienten.

Auch Bechtel untersuchte Aortenwandpräparate von Patienten mit bikuspidaler und trikuspidaler Aortenklappe auf das Vorhandensein und den Schweregrad folgender histopathologischer Befunde: Fibrose, Atherosklerose, Medianekrose, zystischer Medianekrose, Anordnung der glatten Muskelzellen, Fragmentation der elastischen Fasern und Entzündungszeichen. Er fand bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe weniger ausgeprägte Aortenwandveränderungen als bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe und interpretiert diese Beobachtung dahingehend, dass die Aortenwandveränderung die letztlich zur Gefäßdilataion führt, nicht mit den Möglichkeiten der Lichtmikroskopie erfassbar ist (15).

In unserer Studie wurden die Wandsegmente der Aorta ascendens von 107 Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe histologisch untersucht. Dabei konzentrierten wir uns auf die Frage, ob es sich bei den histologischen Befunden um die Zeichen einer Dilataion oder um schwerere strukturelle Wandveränderungen handelt, weil sich daraus unterschiedliche chirurgische Konsequenzen für die Behandlung ableiten.

Nach wie vor besteht eine Diskussion darüber, ob die dilatierte Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe durch eine Gefäßprothese ersetzt werden soll oder ob eine Aorta ascendens-Reduktionsplastik, gegebenenfalls mit externer Ummantelung, ausreichend ist (11, 182).

Unsere Untersuchungen zeigten, dass die bei einem Teil der Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe auftretenden Aortenwandveränderungen sich histologisch ausschliesslich als Dilataion darstellen (12). Kleine Zysten in der Media der Aortenwand, die maximal in einem Schweregrad von 1 - 2 in der Klassifikation nach Schlatman und Becker auftraten, werteten wir unter Berücksichtigung des mittleren Alters der Patienten von ca. 61 Jahren als einen altersentsprechenden Normalbefund.

Bei keinem der untersuchten Präparate beobachteten wir eine zystische Nekrose im Sinne von Erdheim, der die zystische Nekrose als ein Absterben von glatten Muskelzellen und mukoider Degeneration der Media mit grossen Zysten in Arealen

von fragmentierten Elastinfasern definiert, die sich über mehr als eine lamelläre Einheit ausdehnen (53).

Wir schlussfolgern, dass die zystische Medianekrose als spezifischer, der Erweiterung der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe zugrundeliegender Defekt überschätzt wird. Histologisch handelt es sich bei der lokalen Erweiterung im Bereich der Konvexität der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe ausschliesslich um eine Gefässdilatation. Schwerere strukturelle Veränderungen, insbesondere eine höhergradige zystische Medianekrose, sind nicht zu beobachten.

### **5.5. Regionale Unterschiede der hämodynamischen Belastung der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspider und trikuspiden Aortenklappe**

Bei Patienten mit bikuspider Aortenklappe kommt es frühzeitig zur Entwicklung von Aortenklappenstenosen und/oder -insuffizienzen. Bei dieser pathologischen Klappenmorphologie, aber auch bei Patienten mit einer funktionell normalen bikuspiden Aortenklappe, kommt es häufiger zu einer Dilatation der Aorta ascendens als in Vergleichsgruppen mit trikuspiden Aortenklappe (130, 74, 189, 4). Die Aorta ascendens ist bei diesen Patienten in charakteristischer Weise deformiert. Es kommt zu einer lokalen Erweiterung im Bereich der Konvexität des Gefäßes.

Das Ziel unserer echokardiographischen Studie war die Feststellung regionaler Unterschiede in der hämodynamischen Belastung der Aorta ascendens zwischen Patienten mit bikuspider bzw. trikuspiden Aortenklappe.

Die moderne Echokardiographie gibt die Möglichkeit regionale Bewegungscharakteristika von kardiovaskulären Strukturen während der Systole und Diastole zu analysieren. Ein neues Verfahren stellt die Tissue Doppler-Untersuchung dar. Sie nutzt Niedriggeschwindigkeits-Dopplershifts, um Wandbewegungen zu beschreiben. Die Technik der Tissue Doppler-Darstellung für

die Messung regionaler systolischer und diastolischer Geschwindigkeiten innerhalb des Myokards ist bereits etabliert (180, 126, 174).

Wir verwendeten die Tissue Doppler-Untersuchung zusätzlich zur echokardiographischen Standarduntersuchung, um regionale Unterschiede der Wandbewegung der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe zu erkennen. Folgende Modifikationen waren notwendig um diese Untersuchungstechnik für die Beurteilung der Aortenwandbewegungen verwenden zu können:

Erstens erfolgte die Registrierung der Aortenwandgeschwindigkeiten aus dem parasternalen Langachsenblick, zweitens wurden die Messtore in der anterolateralen und posteromedialen Aortenwand des mittleren Bereich des dilatierten Segmentes der Aorta ascendens plziert, drittens wurden die akustische Leistung und die Filterfrequenzen des Systems auf die niedrigstmöglichen Werte eingestellt und die Messtore (etwa 8 mm breit) in den Zielbereich der Aortenwand gebracht.

Die Standard Echokardiographie-Untersuchung zeigte in unserer Studie keine Unterschiede in der Konfiguration und dem systolisch-diastolischen Verhalten der Aorta ascendens.

Der Durchmesser der Aorta ascendens, der Druckgradient über der Aortenklappe und die prozentuale systolische Zunahme des Durchmessers der Aorta ascendens zeigten keine Unterschiede zwischen Patienten mit bikuspider bzw. trikuspider Aortenklappe.

Nistri untersuchte 49 junge Männer mit einer bikuspiden Aortenklappe mittels transthorakaler Echokardiographie und verglich die Messwerte mit den Befunden von 45 Normalpersonen. Er fand, dass die Patienten mit bikuspider Aortenklappe signifikant grössere Durchmesser der Aortenwurzel hatten und die systolisch-diastolischen Durchmesseränderungen der Aortenwurzel bei Patienten mit bikuspider Klappe signifikant geringer waren. Aus den vorhandenen Messwerten berechnete er zusätzlich die Dehnbarkeit der Aorta ascendens und einen Stiffness-Index. Es zeigte sich, dass die Dehnbarkeit der Aorta ascendens bei Patienten mit

bikuspider Aortenklappe signifikant kleiner und der Stiffness-Index signifikant grösser als bei den Normalpersonen war. Nistri schlussfolgerte, dass die Aortenwurzeldilatation bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe das morphologische Korrelat einer intrinsischen strukturellen Abnormalität ist (121).

Das wesentliche Ergebnis unserer Studie war, dass mittels Tissue Doppler-Untersuchung der Nachweis von regionalen Unterschieden in der Aortenwandbewegung möglich ist. Ausserdem zeigten sich gravierende Unterschiede zwischen Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe. So waren bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe im anterolateralen Bereich der Aorta ascendens signifikant höhere systolische Spitzenwandgeschwindigkeiten zu messen als bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe. Im posteromedialen Bereich, der normalerweise nicht von der Gefässdilatation betroffen ist, fanden wir keine Unterschiede zwischen Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe. Ausserdem waren die in diesem Bereich registrierten Messwerte nur bei Patienten mit bikuspidaler, nicht aber bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe signifikant niedriger als im anterolateralen Bereich der Aorta ascendens.

Die Ergebnisse unserer Studie weisen daraufhin, dass bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Vorliegen einer Aortenklappenstenose eine höhere hämodynamische Belastung im anterolateralen Bereich der Aorta ascendens besteht als bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe und Klappenstenose. Dies kann eine Ursache für das häufigere Auftreten der Aorta ascendens Dilatation bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe sein.

#### **5.6. Verlauf nach Aorta ascendens Reduktionsplastik bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe**

Bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe ist dannein chirurgischer Eingriff indiziert, wenn eine hochgradige Klappendysfunktion, eine Klappenendokarditis, eine Dilatation oder weitere Komplikationen im Bereich der Aorta ascendens auftreten.



Zwischen dem Vorhandensein einer bikuspiden Aortenklappe und gehäuftem Auftreten einer Dilatation der Aorta ascendens besteht ein eindeutiger Zusammenhang (189, 4). Selbst bei Patienten, die keine höhergradige hämodynamische Dysfunktion der Aortenklappe aufweisen, kann eine Dilatation der Aorta ascendens auftreten. Als Ursache dafür wird zum einen die gleichzeitig vorhandene strukturelle Abnormalität der Aortenwand gesehen (130), zum anderen die Tatsache, dass jede bikuspidale Aortenklappe eine leichte Stenosekomponente besitzt und dadurch einen turbulenten Blutfluss provoziert (167).

Folge einer erweiterten Aorta ascendens ist das proportionale Ansteigen schwerer Komplikationen wie Aortenrupturen, Dissektionen und Reoperationen.

Das zunehmende Wissen um den engen Zusammenhang zwischen einer bikuspiden Aortenklappe, Aortenwandabnormalitäten (133, 10) und einer Dilatation der Aorta ascendens muss vom behandelnden Chirurgen in die Entscheidungsfindung bezüglich des Operationszeitpunktes und der Operationsmethode einbezogen werden.

Die Frage, ab welchem Durchmesser der Aorta ascendens eine chirurgische Intervention an der Aorta erforderlich ist, wird kontrovers diskutiert. Prenger fand, dass die Inzidenz postoperativer Dissektionen signifikant höher ist, wenn die Aorta zum Zeitpunkt des Aortenklappenersatzes einen Durchmesser von 5 cm oder grösser hatte (137).

Er sieht deshalb, ebenso wie Ando (4), die Indikation für einen Eingriff an der Aorta ascendens bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe als gegeben, wenn der Durchmesser des Gefässes mehr als 5 cm beträgt. Ergin ergänzt die Aortenklappenersatzoperation mit einem Eingriff im Bereich der Aorta ascendens, wenn der Durchmesser zum Zeitpunkt des Aortenklappenersatzes 4,5 cm überschreitet (54).

Einzelne Autoren empfehlen bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe sogar den prophylaktischen Ersatz einer normalkalibrigen oder nur leicht dilatierten Aorta ascendens (151).

Wir sind der Meinung, dass es bei jeder Aortenklappenersatzoperation erforderlich ist, den Durchmesser der Aorta ascendens zu normalisieren, besonders bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe.

Unsicherheit bezüglich der optimalen chirurgischen Behandlung besteht vor allem beim Vorhandensein einer leicht- bis mässiggradigen Dilatation der Aorta ascendens.

Im Rahmen der Entscheidungsfindung für einen elektiven chirurgischen Eingriff bei Dilatation der Aorta ascendens müssen Alter des Patienten, relative und absolute Grösse der Aorta ascendens, Struktur und Funktion der Aortenklappe und pathologische Veränderungen der Aortenwand mitberücksichtigt werden. Die Assoziation einer Dilatation der Aorta ascendens mit einer bikuspidalen Aortenklappe stellt ein besonderes Problem dar.

Zur Behandlung einer Dilatation der Aorta ascendens stehen verschiedene chirurgische Techniken zur Verfügung. Verwendung findet die Aortoplastie mit oder ohne externem Wrapping oder der separate Ersatz von Aortenklappe und Aorta ascendens (189). Weitere Möglichkeiten stellen der klappenerhaltende Ersatz der Aorta ascendens (158, 37), die Modifikationen des von Bentall und deBono eingeführten Ersatzes von Aortenklappe und Aorta ascendens mit einem klappentragenden Konduit (17) und der Aortenwurzelersatz mit einem Pulmonalisautograft dar (44).

Insbesondere die drei zuletzt genannten Techniken sind durch ein etwas höheres Operationsrisiko gekennzeichnet. Nach unserer Auffassung ist es fraglich, ob diese Operationen bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens notwendig und gerechtfertigt sind, besonders wenn die Dilatation eine lokale Gefässerweiterung im Bereich der Konvexität der Aorta ascendens darstellt und die Aortenwurzel normal gross oder nur leicht erweitert ist. Weiterhin ist für uns der Befund an der Aortenwand und Aortenintima nach Aortotomie entscheidend. Ist die Intima glatt und unauffällig, ist eher eine Reduktionsplastik gerechtfertigt als bei sklerotischer Intima und offenbar veränderter Gefäßwand. Auch Carrel sieht die Vorteile der Aorta ascendens Reduktionsplastik unter anderem in besseren Früh-

und Langzeitergebnissen. In seiner Serie betrug die 10 Jahre-Überlebensrate bei Anwendung der Aorta ascendens-Reduktionsplastik 83,8 %, wohingegen sie bei Implantation eines klappentragenden Konduits nur 67 % und bei supracoronarem Aorta ascendensersatz 73 % betrug.

Für Kamada ist die Aorta ascendens Reduktionsplastik die Methode der Wahl bei einem Durchmesser der Aorta in diesem Bereich von weniger als 5,5 cm. Übersteigt der Durchmesser der Aorta ascendens 5,5 cm, empfiehlt er den prothetischen Gefäßersatz (87).

Die Technik der Aorta ascendens Reduktionsplastik hat den Vorteil, dass sie einfach zu handhaben ist und die Endothelauskleidung der Aorta ascendens erhalten bleibt (27). Die Aorta ascendens Reduktionsplastik wird routinemässig mit externem Wrapping verwendet (27, 49, 147) oder dieses wird abhängig von der Aortenwandbeschaffenheit selektiv angewandt (9). Die Aorta ascendens Reduktionsplastik kann jedoch auch ohne externe Ummantelung ausgeführt werden (114). Baumgartner verwendete eine Aorta ascendens Reduktionsplastik bei Aorta ascendens Aneurysmen mässiger Grösse und bei Patienten, bei denen zusätzliche herzchirurgische Prozeduren während der gleichen Operation erforderlich waren (14).

Wie in der Studie von Barnett beschrieben (9), verwendeten wir die Dacronummantelung der Aorta ascendens bei unseren Patienten selektiv. Die Entscheidung wurde vom Operateur aufgrund seiner Einschätzung von Wanddicke und Wandqualität der Aorta ascendens getroffen.

Die Methode der Aorta ascendens Reduktionsplastik wurde initial von Robicsek beschrieben. Sie besteht in der Resektion eines ovalen Segmentes der Wand der Aorta ascendens beiderseits einer ausgedehnten Längsaortotomie und der Ummantelung des Gefässes mit einer speziell zurechtgeschnittenen Dacronprothese (147). Baumgartner reduzierte den Durchmesser der Aorta ascendens nach S-förmiger Aortotomie und Exzision der Aortenwand im Verlauf der Inzision (14).

Komplikationen nach Aorta ascendens-Reduktionsplastik wie die Ausbildung falscher Aneurysmen oder Aortenrupturen sind sehr selten (119, 40).

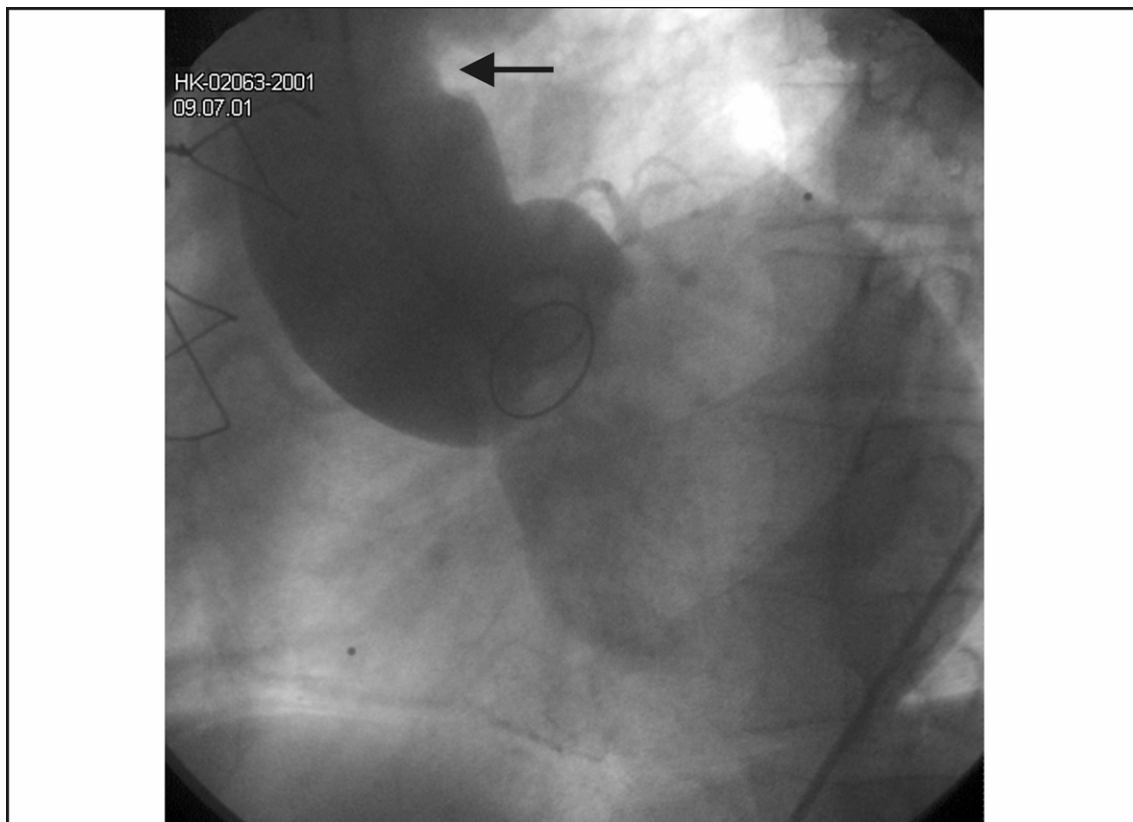
Aus unserem Patientengut können wir Befunde eines Patienten vorstellen, der in einer auswärtigen Einrichtung mit einer Aorta ascendens Reduktionsplastik und externer Ummantelung versorgt wurde. In diesem Fall kam es zu einer Arrosion der Aorta durch den dislozierten Dacron-Wrap (13).

Es handelte sich um einen 50 Jahre alten Patienten, der sich vier Jahre zuvor einer Operation wegen eines kombinierten Aortenklappenvitiums bei bikuspidaler Aortenklappe mit Dilatation der Aorta ascendens auf einen Durchmesser von 6,0 cm unterziehen musste.

Die Operation und der perioperative Verlauf waren unkompliziert. Vier Jahre später erlitt der Patient einen Myokardinfarkt. Die Koronarangiographie zeigte eine 75-prozentigen Stenose des linken Hauptstammes und die Aortographie der Aorta ascendens eine Einziehung der Aorta ascendens im Bereich der inneren Kurvatur (Abb. 36).

Abb. 36:

Die Angiographie der Aorta ascendens in LAO Projektion zeigt eine Einziehung des Gefäßes im Bereich der inneren Kurvatur (Pfeil).



Die echokardiographische Untersuchung zeigte eine reduzierte linksventrikuläre Funktion, ein paravalvuläres Leck im Bereich der Aortenklappenprothese und einen normalen Durchmesser der Aorta ascendens . Im Rahmen der Reoperation sollte zum einen der Ersatz der Aortenklappenprothese und die Koronarrevaskularisation erfolgen, zum anderen die Inspektion der Aorta ascendens, um die Ursache der abnormen Gefäßkontur zu klären.

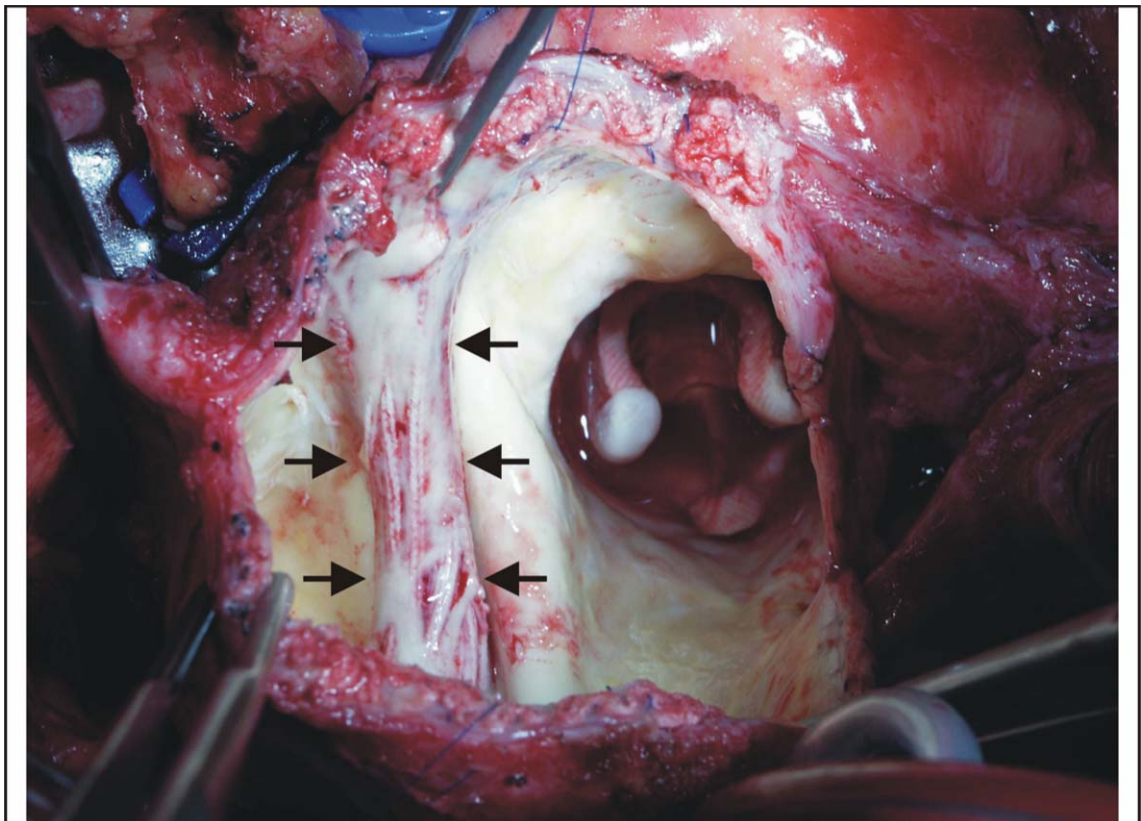
Intraoperativ mussten wir feststellen, dass es zu einer Dislokation der Dacron-Ummantelung der Aorta ascendens nach distal gekommen war. Dadurch hatte sich im Bereich der inneren Kurvatur des Gefäßes eine scharfe Falte gebildet, die das Gefäßlumen von aussen komprimierte. Die Inspektion der inneren Oberfläche der

Aorta ascendens zeigte eine extreme Rarefizierung der Aortenwand im Bereich der Falte der Dacron-Ummantelung. Das Gewebe des Dacronmantels war durch die Reste der Aortenwand bereits deutlich sichtbar (Abb. 37).

Wegen der drohenden Gefahr einer Gefäßruptur in diesem Bereich führten wir neben der Koronarrevaskularisation und dem Re-Aortenklappenersatz, einen Ersatz der Aorta ascendens mit einer Gefäßprothese in Graft-Inclusion-Technik aus.

Abb. 37:

Der Operationssitus zeigt nach Eröffnung der Aorta ascendens eine extreme Rarefizierung der Aortenwand im Bereich der Faltenbildung der Dacron-ummantelung (Pfeile).



Um solche Komplikationen zu vermeiden, ist eine sichere Verankerung der Ummantelungsprothese an der Aorta unbedingt erforderlich. Eine Möglichkeit bietet die Robicsek-Technik (147), bei der Verankerungsnähte im Bereich des noncoronaren Annulus und der Kommissuren durch den Nahtring der Aortenklappenprothese gestochen und dann durch die Aortenwand nach aussen geführt werden. Carrel führte die Verankerung der Ummantelungsprothese in gleicher Weise durch (27).

Komplikationen während des Langzeitverlaufes bei Patienten mit Aorta ascendens Reduktionsplastik und externer Ummantelung sind extrem selten. Neri berichtete über zwei Patienten, bei denen es sieben bzw elf Jahre nach der Operation zur Ausbildung eines falschen Aneurysmas im Bereich der Aorta ascendens kam. Die histologische Untersuchung der unter der Ummantelungsprothese befindlichen Aortenwand zeigte eine ausgeprägte Wanddegeneration (119).

Dhillon beobachtete späte Aortenrupturen nach Behandlung von Aorta descendens Aneurysmen mittels Prothesenummantelung. In jedem der drei beschriebenen Fälle bestand eine Arrosion der Aortenwand (40).

Unsere eigene Beobachtung bestätigt die Notwendigkeit einer sicheren Verankerung der Ummantelungsprothese im Rahmen einer Aorta ascendens Reduktionsplastik mit Wrapping. Um eine Schädigung der Aortenwand zu vermeiden, ist es weiterhin unbedingt erforderlich, den Prothesenpatch passgenau zuzuschneiden. Ausserdem ist bei der Befestigung an der Aortenwand darauf zu achten, dass sich keine Falten bilden, die eine hohe mechanischer Belastung der Aortenwand bewirken.

Als häufigste Komplikation der Aorta ascendens Reduktionsplastik wurden die Redilatation der Aorta ascendens beschrieben (49, 163).

Deshalb sehen die meisten Autoren die Indikation für eine Aorta ascendens Reduktionsplastik nur bei alten Patienten mit einer grenzwertig dilatierten Aorta gegeben, die in Kombination mit anderen korrekturbedürftigen Zuständen am Herzen auftritt (27, 14). Auch bei Patienten, deren Aneurysma sich im Aorta

ascendens Bereich mit grosser Wahrscheinlichkeit aufgrund hämodynamischer Kräfte infolge einer pathologisch veränderten Aortenklappe ausgebildet hatte, kann diese weniger radikale Operation angewendet werden. Nach Korrektur der Klappenerkrankung muss eine erneute Aneurysmabildung nicht befürchtet werden (27, 49, 147).

Die Operationstechnik ist ebenfalls vorteilhaft für Patienten mit schwerer Herzerkrankung und höhergradig eingeschränkter Ventrikelfunktion, da so lange Bypass- und Aortenklemmzeiten vermieden werden können (27).

Bislang existiert keine Studie, die die Entwicklung des Durchmessers der Aorta ascendens im postoperativen Langzeitverlauf nach Aorta ascendens Reduktionsplastik mit oder ohne externer Ummantelung bei einer grösseren Gruppe von Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens analysiert hat.

Mueller (114) berichtete 1997 über 17 Patienten (sieben Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe) bei denen eine Aorta ascendens Reduktionsplastik ohne externe Ummantelung ausgeführt wurde. Bei vier Patienten kam es nach einem mittleren Nachbeobachtungszeitraum von 63 Monaten zu einer Redilatation der Aorta ascendens. Bei jedem dieser Patienten bestand präoperativ eine Aortenklappenregurgitation. Die histologische Untersuchung der Aortenwandpräparate zeigte eine zystische Medianekrose.

Barnett (9) beschrieb 17 Patienten, davon neun Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe. Acht Patienten erhielten eine Reduktionsplastik mit externer Ummantelung der Aorta ascendens, neun Patienten wurden mit alleiniger Aorta ascendens Reduktionsplastik behandelt. Die Überlebensrate betrug nach einem Jahr 81 % und nach zehn Jahren 63 %. Barnett kam zu der Schlussfolgerung, dass bei ausgewählten Patienten mit fusiformen Aneurysmen durch eine Aorta ascendens Reduktionsplastik Ergebnisse erzielt werden können, die dem Ersatz der Aorta mit einer Gefässprothese vergleichbar sind.



In der Studie von Carrel (27) musste von 164 Patienten mit einer Aorta ascendens-Reduktionsplastik und Prothesenummantelung bei sechs Patienten nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von 5,7 Jahren eine Reoperation im Bereich der Aorta ascendens wegen erneuter Gefässdilatation durchgeführt werden. Bei fünf dieser Patienten fand sich eine Dislokation des synthetischen Ummantelungsnetzes nach distal, was zu einer erneuten proximalen Dilatation der Aorta ascendens geführt hatte.

Es werden jedoch keine Angaben zum Vorliegen einer bikuspiden Aortenklappe gemacht.

Eine echokardiographische bzw. angiographische Nachuntersuchung wurde bei 40 Patienten dieser Serie nach einem mittleren Follow-Up-Intervall von 6,5 Jahren durchgeführt. Die mittlere Zunahme des Aortendurchmessers betrug 0,21 cm (von 0,1 bis 0,95 cm).

Unsere Studie zeigte sehr gute mittelfristige Ergebnisse nach Aorta ascendens Reduktionsplastik. Die Patientengruppe bestand ausschliesslich aus Patienten mit einer bikuspiden Aortenklappe und einer im Bereich der Konvexität der Aorta ascendens lokalisierten Gefässdilatation.

Nur bei neun Patienten, die ausschliesslich zur Gruppe der Patienten mit einer Aorta ascendens-Reduktionsplastik ohne externe Ummantelung gehörten, trat postoperativ eine mässiggradige und klinisch irrelevante Zunahme des Durchmessers der Aorta ascendens auf.

Diese Re-Dilatation war nur bei Patienten zu beobachten, die bereits frühpostoperativ einen grösseren Durchmesser der Aorta ascendens zeigten, was auf eine suboptimale Durchmesserreduktion durch die Reduktionsplastik hinweist.

Bei der Operation sollte somit der Durchmesser der Aorta ascendens unbedingt auf die anerkannten Normwerte reduziert werden. Roman ermittelte echokardiographisch folgende Normwerte für den Bereich der Aorta ascendens: Männer:  $3,0 \pm 0,4$  cm, entsprechend  $1,5 \pm 0,2$  cm/m<sup>2</sup> und Frauen:  $2,7 \pm 0,4$  cm, entsprechend  $1,6 \pm 0,3$  cm/m<sup>2</sup> (149).

Echokardiographisch erzielte Normwerte der Aorta ascendens werden auch von Novaro angegeben. Er ermittelte für Männer einen Wert von  $3,3 \pm 0,5$  cm und für Frauen  $3,0 \pm 0,3$  cm (125).

Aronberg bestimmte computertomographisch folgende Normwerte der Aorta ascendens für Personen mit einem Lebensalter von 41 bis 60 Jahren: männlich  $3,64 \pm 0,87$  cm und weiblich  $3,47 \pm 0,87$  cm (6).

Wir schlussfolgern, dass die Aorta ascendens Reduktionsplastik eine sichere und effektive Methode zur Behandlung von Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens darstellt. Die mittelfristigen Ergebnisse sind gut, dennoch können einige Patienten im späteren postoperativen Verlauf eine Redilatation der Aorta ascendens entwickeln. Solch eine Redilatation wurde nur bei Patienten mit einer nichtoptimalen Durchmesserreduktion bei der Reduktionsplastik-Operation beobachtet.

## 6. SCHLUSSFOLGERUNGEN

- Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe zeigen im Vergleich zu Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe krankhafte Veränderungen im Bereich der Aortenklappe und der Aorta ascendens in unterschiedlicher Häufigkeit und in unterschiedlichem Lebensalter. Bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe ist eine Operation an der Aortenklappe und/oder Aorta ascendens im Durchschnitt zehn Jahre früher erforderlich als bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe. Desweiteren tritt bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe eine Dilatation der Aorta ascendens häufiger auf. Dagegen ist das Endokarditisrisiko bei Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe gleich hoch. Eine Typ A-Dissektion tritt häufiger bei Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe auf.
- Bezüglich der Konfiguration und der Aortenwurzelmasse zeigte sich, dass Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und normalem Durchmesser der Aorta ascendens häufiger eine Elongation dieses Gefäßabschnittes aufweisen als Patienten mit trikuspidaler Klappe.
- Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens zeigen ähnlich wie Patienten mit Aortenklappenstenose bei trikuspidaler Aortenklappe und poststenotischer Dilatation ausschliesslich eine Erweiterung der Aorta ascendens nach rechts bei erhaltener innerer Krümmung.
- Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe zeigten zudem eine häufigere Dominanz der linken Koronararterie als Patienten mit trikuspidaler Klappe.
- Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe haben dünnere elastische Lamellen der Aortenmedia als Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe und grössere Abstände zwischen den elastischen Lamellen.

- Bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe sind mit zunehmendem Durchmesser der Aorta ascendens häufiger die histologischen Zeichen einer Dilatation vorhanden. Schwerere strukturelle Veränderungen, insbesondere eine höhergradige zystische Medianekrose, sind nicht zu beobachten.
- Die Tissue Doppler-Ultraschalluntersuchung ist in der Lage, regionale Unterschiede in der Wandbewegung der Aorta ascendens zu demonstrieren. Bikuspidale Aortenklappen verursachen eine höhere Belastung im Bereich der anterolateralen Region der Aorta ascendens im Vergleich zu Patienten mit trikuspidaler Aortenklappe.
- Die Aorta Ascendens-Reduktionsplastik zeigt bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe und Dilatation der Aorta ascendens gute Langzeitergebnisse. Nur bei Patienten mit nicht optimaler Durchmesser-Reduktion bei der Operation, kommt es zu einer späteren Redilatation.

## LITERATUR

1. Abbott ME.  
Coarctation of the adult type. II. A statistical study and historical retrospect of 200 recorded cases, with autopsy, of stenosis or obliteration of the descending arch in subjects above the age of two years.  
Am Heart J 1928;3:574-618.
2. Agozzino L, De Vivo F, Falco A, De Luca L, Schinosa T, Cotrufo M.  
Surgical pathology of the aortic valve: gross and histological findings in 1120 excised valves.  
Cardiovasc Pathol 1994;3:155-161.
3. Anderson RA, Fineron PW.  
Aortic dissection in pregnancy: importance of pregnancy-induced changes in the vessel wall and bicuspid aortic valve in pathogenesis.  
Br J Obstet Gynaecol 1994;101(12):1085-1088.
4. Ando M, Okita Y, Morota T, Takamoto S.  
Thoracic aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve.  
Cardiovasc Surg 1998;6(6):629-634.
5. Angelini A, Ho SY, Anderson RH, Devine WA, Zuberbuhler JR, Becker AE, Davies MJ.  
The morphology of the normal aortic valve as compared with the aortic valve having two leaflets.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1989;98(3):362-367.
6. Aronberg DJ, Glazer HS, Madsen K, Sagel SS.  
Normal thoracic aortic diameters by computed tomography.  
J Comput Assist Tomogr 1984;8(2):247-250.

7. Atkins DL, Clark EB, Marvin WJ, Jr.  
Foramen ovale/atrial septum area ratio: a marker of transatrial blood flow.  
Circulation 1982;66(2):281-283.
8. Babes V.  
Über die pathologische Bedeutung der Anwesenheit von nur zwei Aortenklappen.  
Virchows Arch Pathol Physiol 1891;124:562-578.
9. Barnett MG, Fiore AC, Vaca KJ, Milligan TW, Barner HB.  
Tailoring aortoplasty for repair of fusiform ascending aortic aneurysms.  
Ann Thorac Surg 1995;59(2):497-451.
10. Bauer M, Pasic M, Meyer R, Goetze N, Bauer U, Siniawski H, Hetzer R.  
Morphometric analysis of aortic media in patients with bicuspid and tricuspid aortic valve.  
Ann Thorac Surg 2002;74(1):58-62.
11. Bauer M, Pasic M, Schaffarzyk R, Siniawski H, Knollmann F, Meyer R, Hetzer R.  
Reduction aortoplasty for dilatation of the ascending aorta in patients with bicuspid aortic valve.  
Ann Thorac Surg 2002;73(3):720-724.
12. Bauer M, Meyer R, Bauer U, Goetze N, Lange PE, Hetzer R.  
Verhältnis von Aortenwandveränderungen und Aortendurchmesser bei Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe.  
Z Kardiol 2002;91(10):818-24.
13. Bauer M, Grauhan O, Hetzer R.  
Dislocated wrap after previous reduction aortoplasty causes erosion of the ascending aorta.  
Ann Thorac Surg 2003;75(2):583-584.

14. Baumgartner F, Omari B, Pak S, Ginzton L, Shapiro S, Milliken J.  
Reduction aortoplasty for moderately sized ascending aortic aneurysms.  
J Card Surg 1998;13(2):129-132.
15. Bechtel JFM, Noack F, Sayk F, Erasmi AW, Bartels C, Sievers HH.  
Histopathological grading of ascending aortic aneurysm: Comparison of patients  
with bicuspid versus tricuspid aortic valve.  
J Heart Valve Dis 2003; 12(1): 54-61.
16. Becker AE, Becker MJ, Edwards JE.  
Anomalies associated with coarctation of aorta: particular reference to infancy.  
Circulation 1970;41(6):1067-1075.
17. Bentall H, De Bono A.  
A technique for complete replacement of the ascending aorta.  
Thorax 1968;23(4):338-339.
18. Beppu S, Suzuki S, Matsuda H, Ohmori F, Nagata S, Miyatake K.  
Rapidly of progression of aortic stenosis in patients with congenital bicuspid aortic  
valves.  
Am J Cardiol 1993;71(4):322-327.
19. Bockman DE, Redmond ME, Waldo K, Davis H, Kirby ML.  
Effect of neural crest ablation on development of the heart and arch arteries in the  
chick.  
Am J Anat 1987;180(4):332-341.
20. Bonderman D, Gharehbaghi-Schnell E, Wollenek G, Maurer G, Baumgartner H,  
Lang IM.  
Mechanisms underlying aortic dilatation in congenital aortic valve malformation.  
Circulation 1999;99(16):2138-2143.

21. Boudoulas H, Vavuranakis M, Wooley CF.  
Valvular heart disease: the influence of changing etiology on nosology.  
J Heart Valve Dis 1994;3(5):516-526.
22. Braverman AC.  
Bicuspid aortic valve and associated aortic wall abnormalities.  
Curr Opin Cardiol 1996;11(5):501-503.
23. Brenner JI, Berg KA, Schneider DS, Clark EB, Boughman JA.  
Cardiac malformations in relatives of infants with hypoplastic left-heart syndrome.  
Am J Dis Child 1989;143(12):1492-1494.
24. Burks JM, Illes RW, Keating EC, Lubbe WJ.  
Ascending aortic aneurysm and dissection in young adults with bicuspid aortic valve: implications for echocardiographic surveillance.  
Clin Cardiol 1998;21(6):439-443.
25. Campbell M.  
Calcific aortic stenosis and congenital bicuspid aortic valves.  
Br Heart J 1968;30(5):606-616.
26. Carlson RG, Lillehei CW, Edwards JE.  
Cystic medial necrosis of the ascending aorta in relation to age and hypertension.  
Am J Cardiol 1970;25(4):411-415.
27. Carrel T, von Segesser L, Jenni R, Gallino A, Egloff L, Bauer E, Laske A, Turina M.  
Dealing with dilated ascending aorta during aortic valve replacement: advantages of conservative surgical approach.  
Eur J Cardiothorac Surg 1991;5(3):137-143.
28. Casselman FP, Gillinov AM, Akhrass R, Kasirajan V, Blackstone EH, Cosgrove DM.  
Intermediate-term durability of bicuspid aortic valve repair for prolapsing leaflet.  
Eur J Cardiothorac Surg 1999;15(3):302-308.



29. Cattell MA, Anderson JC, Hasleton PS.  
Age-related changes in amounts and concentrations of collagen and elastin in normotensive human thoracic aorta.  
Clin Chim Acta 1996;245(1):73-784.
30. Chan KL, Stinson WA, Veinot JP.  
Reliability of transthoracic echocardiography in the assessment of aortic valve morphology: pathological correlation in 178 patients.  
Can J Cardiol 1999;15(1):48-52.
31. Cheitlin MD, Fenoglio JJ, Jr., McAllister HA, Jr., Davia JE, DeCastro CM.  
Congenital aortic stenosis secondary to dysplasia of congenital bicuspid aortic valves without commissural fusion.  
Am J Cardiol 1978;42(1):102-107.
32. Chokshi SK, Slovenkai GA, Isner JM.  
Ultrasonic debridement of aortic valve calcium is effective for three-cuspid, but not congenitally bicuspid aortic valves [Abstract].  
Clin Res 1989;37:251A.
33. Clark EB.  
Cardiac embryology. Its relevance to congenital heart disease.  
Am J Dis Child 1986;140(1):41-44.
34. Clark JM, Glagov S.  
Structural integration of the arterial wall. I. Relationships and attachments of medial smooth muscle cells in normally distended and hyperdistended aortas.  
Lab Invest 1979;40(5):587-602.
35. Clementi M, Notari L, Borghi A, Tenconi R.  
Familial congenital bicuspid aortic valve: a disorder of uncertain inheritance.  
Am J Med Genet 1996;62(4):336-338.

36. Dare AJ, Veinot JP, Edwards WD, Tazelaar HD, Schaff HV.  
New observations on the etiology of aortic valve disease: a surgical pathologic study of 236 cases from 1990.  
Hum Pathol 1993;24(12):1330-1338.
37. David TE, Armstrong S, Ivanov J, Webb GD.  
Aortic valve sparing operations: an update.  
Ann Thorac Surg 1999;67(6):1840-1842.
38. Delius RE, Samyn MM, Behrendt DM.  
Should a bicuspid aortic valve be replaced in the presence of subvalvar or supra-valvar aortic stenosis?  
Ann Thorac Surg 1998;66(4):1337-1342.
39. de Sa M, Moshkovitz Y, Butany J, David TE.  
Histologic abnormalities of the ascending aorta and pulmonary trunk in patients with bicuspid aortic valve disease: clinical relevance to the Ross procedure.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1999;118(4):588-594.
40. Dhillon JS, Randhawa GK, Straehley CJ, McNamara JJ.  
Late rupture after dacron wrapping of aortic aneurysms.  
Circulation 1986;74(3 Pt 2):I-11-I-14.
41. Dingemans KP, Teeling P, Lagendijk JH, Becker AE.  
Extracellular matrix of the human aortic media: an ultrastructural histochemical and immunohistochemical study of the adult aortic media.  
Anat Rec 2000;258(1):1-14.
42. Dingemans KP, Jansen N, Becker AE.  
Ultrastructure of the normal human aortic media.  
Virchows Arch A Pathol Anat Histol 1981;392(2):199-216.

43. Di Segni E, Bakst A, Levi A, Rosenschein U, Klein HO.  
The mechanism of the obstruction in calcific aortic stenosis with bicuspid valve: a reason for failure of balloon aortic valvuloplasty in the elderly.  
Cardiology 1989;76(6):450-454.
  
44. Dossche KM, de la Riviere AB, Morshuis WJ, Schepens MA, Ernst SM, van den Brand JJ.  
Aortic root replacement with the pulmonary autograft: an invariably competent aortic valve?  
Ann Thorac Surg 1999;68(4):1302-1307.
  
45. Duran AC, Frescura C, Sans-Coma V, Angelini A, Basso C, Thiene G.  
Bicuspid aortic valves in hearts with other congenital heart disease.  
J Heart Valve Dis 1995;4(6):581-590.
  
46. Dyson C, Barnes RA, Harrison GA.  
Infective endocarditis: an epidemiological review of 128 episodes.  
J Infect 1999;38(2):87-93.
  
47. Edwards WD, Leaf DS, Edwards JE.  
Dissecting aortic aneurysm associated with congenital bicuspid aortic valve.  
Circulation 1978;57(5):1022-1025.
  
48. Edwards JE.  
The congenital bicuspid aortic valve.  
Circulation 1961;23(4):485-488.
  
49. Egloff L, Rothlin M, Kugelmeier J, Senning A, Turina M.  
The ascending aortic aneurysm: replacement or repair?  
Ann Thorac Surg 1982;34(2):117-124.
  
50. Eliot RS, Woodburn RL, Edwards JE.  
Conditions of the ascending aorta simulating aortic valvular incompetence.  
Am J Cardiol 1964;14(5):679-684.

51. Emanuel R, Withers R, O'Brien K, Ross P, Feizi O.  
Congenitally bicuspid aortic valves. Clinicogenetic study of 41 families.  
Br Heart J 1978;40(12):1402-1407.
  
52. Epperlein S, Mohr-Kahaly S, Erbel R, Kearney P, Meyer J.  
Aorta and aortic valve morphologies predisposing to aortic dissection. An in vivo  
assessment with transoesophageal echocardiography.  
Eur Heart J 1994;15(11):1520-1527.
  
53. Erdheim J.  
Medionecrosis aortae idiopathica cystica.  
Virch Arch Pathol Anat 1930;276:187-229.
  
54. Ergin MA, Spielvogel D, Apaydin A, Lansman SL, McCullough JN, Galla JD, Griepp  
RB.  
Surgical treatment of the dilated ascending aorta: when and how?  
Ann Thorac Surg 1999;67(6):1834-1839.
  
55. Espinal M, Fuisz AR, Nanda NC, Aaluri SR, Mukhtar O, Sekar PC.  
Sensitivity and specificity of transesophageal echocardiography for determination of  
aortic valve morphology.  
Am Heart J 2000;139(6):1071-1076.
  
56. Favaloro R, Stutzbach P, Gomez C, Machain A, Casabe H.  
Feasibility of the Ross procedure: its relationship with the bicuspid aortic valve.  
J Heart Valve Dis 2002; 11(3): 375-382.
  
57. Fedak PWM, de Sa MP, Verma S, Nili N, Kazemian P, Butany J, Strauss BH,  
Weisel RD, David TE.  
Vascular matrix remodeling in patients with bicuspid aortic valve malformations:  
Implications for aortic dilatation.  
J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 126: 797-806.

58. Fenoglio JJ, Jr., McAllister HA, Jr., DeCastro CM, Davia JE, Cheitlin MD.  
Congenital bicuspid aortic valve after age 20.  
Am J Cardiol 1977;39(2):164-169.
59. Ferencik M, Pape LA.  
Changes in size of ascending aorta and aortic valve function with time in patients  
with congenitally bicuspid aortic valves.  
Am J Cardiol 2003; 92: 43-46.
60. Fernandez B, Sans-Coma V, Cubo J, Duran AC, Cardo M, Lopez D, Arqué JM.  
Formation of bicuspid aortic valves in the Syrian hamster [Abstract].  
Eur Heart J 1993;14(Abstr-Suppl):266.
61. Folger GM, Sabbah HN, Stein PD.  
Evaluation of the anatomy of congenitally malformed aortic valves by orifice-view  
aortography.  
Am Heart J 1980;100(2):152-159.
62. Folger GM, Jr., Stein PD.  
Aortic valvular malformation associated with coincident cardiovascular anomalies:  
morphologic considerations.  
Angiology 1984;35(12):779-784.
63. Folger GM, Jr., Stein PD.  
Bicuspid aortic valve morphology when associated with coarctation of the aorta.  
Cathet Cardiovasc Diagn 1984;10(1):17-25.
64. Femes SE, Goldman BS, Ivanov J, Weisel RD, David TE, Salerno T.  
Valvular surgery in the elderly.  
Circulation 1989;80(3 Pt 1):177-190.
65. Fukuda T, Tadavarthy SM, Edwards JE.  
Dissecting aneurysm of aorta complicating aortic valvular stenosis.  
Circulation 1976;53(1):169-175.

66. Galan A, Zoghbi WA, Quinones MA.  
Determination of severity of valvular aortic stenosis by Doppler echocardiography and relation of findings to clinical outcome and agreement with hemodynamic measurements determined at cardiac catheterization.  
Am J Cardiol 1991;67(11):1007-1012.
67. Gale AN, McKusick VA, Hutchins GM, Gott VL.  
Familial congenital bicuspid aortic valve: secondary calcific aortic stenosis and aortic aneurysm.  
Chest 1977;72(5):668-670.
68. Geibel A.  
Echokardiographische Diagnostik angeborener Herzfehler im Erwachsenenalter.  
Herz 1999;24(4):276-292.
69. Glick BN, Roberts WC.  
Congenitally bicuspid aortic valve in multiple family members.  
Am J Cardiol 1994;73(5):400-404.
70. Gore I.  
Dissecting aneurysms of the aorta in persons under forty years of age.  
Arch Pathol 1953;55:1-13.
71. Gore I, Seiwert VJ.  
Dissecting aneurysm of the aorta.  
Arch Pathol 1952;53(2):121-141.
72. Graeter T, Langer F, Nikoloudakis N, Wendler O, Demertzis S, Schafers HJ.  
Eingriffe an Aortenklappe und Aorta ascendens. Die Bedeutung rekonstruktiver Verfahren an der Aortenwurzel.  
Dtsch Med Wochenschr 1998;123(41):1195-1200.

73. Gutgesell HP, French M.  
Echocardiographic determination of aortic and pulmonary valve areas in subjects with normal hearts.  
Am J Cardiol 1991;68(8):773-776.
74. Hahn RT, Roman MJ, Mogtader AH, Devereux RB.  
Association of aortic dilation with regurgitant, stenotic and functionally normal bicuspid aortic valves.  
J Am Coll Cardiol 1992;19(2):283-288.
75. Higgins CB, Wexler L.  
Reversal of dominance of the coronary arterial system in isolated aortic stenosis and bicuspid aortic valve.  
Circulation 1975;52(2):292-296.
76. Hirst AE, Gore I.  
Editorial: Is cystic medionecrosis the cause of dissecting aortic aneurysm?  
Circulation 1976;53(6):915-916.
77. Hoffman JI, Kaplan S.  
The incidence of congenital heart disease.  
J Am Coll Cardiol 2002;39(12):1890-1900.
78. Hoffmann R, Flachskampf FA, Hanrath P.  
Planimetry of orifice area in aortic stenosis using multiplane transesophageal echocardiography.  
J Am Coll Cardiol 1993;22(2):529-534.
79. Holman E.  
The obscure physiology of poststenotic dilatation: its relation to the development of aneurysms.  
J Thorac Surg 1954;28(2):109-133.

80. Huntington K, Chan KL.  
Is there an inheritance pattern in congenital bicuspid aortic valve? [Abstract].  
J Am Coll Cardiol 1996;27(2 Suppl A):396A.
81. Huntington K, Hunter AG, Chan KL.  
A prospective study to assess the frequency of familial clustering of congenital bicuspid aortic valve.  
J Am Coll Cardiol 1997;30(7):1809-1812.
82. Hutchins GM, Nazarian IH, Bulkley BH.  
Association of left dominant coronary arterial system with congenital bicuspid aortic valve.  
Am J Cardiol 1978;42(1):57-59.
83. Isner JM, Chokshi SK, DeFranco A, Braimen J, Slovenkai GA.  
Contrasting histoarchitecture of calcified leaflets from stenotic bicuspid versus stenotic tricuspid aortic valves.  
J Am Coll Cardiol 1990;15(5):1104-1108.
84. Johnston KW, Rutherford RB, Tilson MD, Shah DM, Hollier L, Stanley JC.  
Suggested standards for reporting on arterial aneurysms. Subcommittee on Reporting Standards for Arterial Aneurysms, Ad Hoc Committee on Reporting Standards, Society for Vascular Surgery and North American Chapter, International Society for Cardiovascular Surgery.  
J Vasc Surg 1991;13(3):452-458.
85. Kadri MA, Hovaguimian H, Starr A.  
Commissurotomy and bileaflet pericardial augmentation-resuspension for bicuspid aortic valve stenosis.  
Ann Thorac Surg 1997;63(2):548-550.



86. Kaine SF, Smith EO, Mott AR, Mullins CE, Geva T.  
Quantitative echocardiographic analysis of the aortic arch predicts outcome of balloon angioplasty of native coarctation of the aorta.  
Circulation 1996;94(5):1056-1062.
  
87. Kamada T, Imanaka K, Ohuchi H, Asano H, Tanabe H, Kato M, Ogiwara M, Yamabi H, Yokote Y, Kyo S.  
Mid-term results of aortoplasty for dilated ascending aorta associated with aortic valve disease.  
Ann Thorac Cardiovasc Surg 2003; 9: 253-256.
  
88. Kappetein AP, Gittenberger-de Groot AC, Zwinderman AH, Rohmer J, Poelmann RE, Huysmans HA.  
The neural crest as a possible pathogenetic factor in coarctation of the aorta and bicuspid aortic valve.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1991;102(6):830-836.
  
89. Keane MG, Wiegers SE, Plappert T, Pochettino A, Bavaria JE, Sutton MG.  
Bicuspid aortic valves are associated with aortic dilatation out of proportion to coexistent valvular lesions.  
Circulation 2000;102(19 Suppl 3):III-35-III-39.
  
90. Keith J.  
Bicuspid aortic valve.  
In: Keith JD, Rowe RD, Vlad P, eds. heart disease in infancy and childhood. 3rd ed.  
New York: McMillan, 1978: 728-735.
  
91. Kin H, Nakajima T, Ohuchi S, Oka T, Izumoto H, Kamata J, Sato Y, Taniguchi Y, Kawazoe K.  
Aortic valve repair of congenital bicuspid aortic valve associated with aneurysm of the ascending aorta.  
J Heart Valve Dis 2001;10(4):539-541.

92. Kin H, Izumoto H, Nakajima T, Kawase J, Kamata K, Ishihara K, Kawazoe.  
Midterm results of conservative repair of the incompetent bicuspid aortic valve.  
J Cardiovasc Surg 2003; 44: 19-23.
93. Kirby ML, Waldo KL.  
Role of neural crest in congenital heart disease.  
Circulation 1990;82(2):332-340.
94. Kirby ML.  
Cardiac morphogenesis - recent research advances.  
Pediatr Res 1987;21(3):219-224.
95. Klima T, Spjut HJ, Coelho A, Gray AG, Wukasch DC, Reul GJ, Jr., Cooley DA.  
The morphology of ascending aortic aneurysms.  
Hum Pathol 1983;14(9):810-817.
96. Knieriem HJ.  
Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Bedeutung der glatten Muskelzellen  
für die Pathohistogenese der Arteriosklerose.  
Beitr Pathol Anat 1970;140(3):298-332.
97. Lamas CC, Eykyn SJ.  
Bicuspid aortic valve - A silent danger: analysis of 50 cases of infective  
endocarditis.  
Clin Infect Dis 2000;30(2):336-341.
98. Larson EW, Edwards WD.  
Risk factors for aortic dissection: a necropsy study of 161 cases.  
Am J Cardiol 1984;53(6):849-855.
99. Le Lievre CS, Le Douarin NM.  
Mesenchymal derivatives of the neural crest: analysis of chimaeric quail and chick  
embryos.  
J Embryol Exp Morphol 1975;34(1):125-154.

100. Lindsay J, Jr.  
Coarctation of the aorta, bicuspid aortic valve and abnormal ascending aortic wall.  
Am J Cardiol 1988;61(1):182-184.
101. Lopez-Candales A, Holmes DR, Liao S, Scott MJ, Wickline SA, Thompson RW.  
Decreased vascular smooth muscle cell density in medial degeneration of human abdominal aortic aneurysms.  
Am J Pathol 1997;150(3):993-1007.
102. Mancuso D, Basso C, Cardaioli P, Thiene G.  
Clefted bicuspid aortic valve.  
Cardiovasc Pathol 2002;11(4):217-220.
103. Mautner GC, Mautner SL, Cannon RO, 3rd, Hunsberger SA, Roberts WC.  
Clinical factors useful in predicting aortic valve structure in patients > 40 years of age with isolated valvular aortic stenosis.  
Am J Cardiol 1993;72(2):194-198.
104. McDonald ML, Smedira NG, Blackstone EH, Grimm RA, Lytle BW, Cosgrove DM.  
Reduced survival in women after valve surgery for aortic regurgitation: effect of aortic enlargement and late aortic rupture.  
J Thorac Cardiovasc Surg 2000;119(6):1205-1212.
105. McDonald K, Maurer BJ.  
Familial aortic valve disease: evidence for a genetic influence?  
Eur Heart J 1989;10(7):676-677.
106. McKusick VA, Logue RB, Bahnson HT.  
Association of aortic valvular disease and cystic medial necrosis of the ascending aorta. Report of four instances.  
Circulation 1957;16(2):188-194.

107. McKusick VA.  
Association of congenital bicuspid aortic valve and Erdheim's cystic medial necrosis.  
Lancet 1972;1(7758):1026-1027.
  
108. Menashi S, Campa JS, Greenhalgh RM, Powell JT.  
Collagen in abdominal aortic aneurysm: typing, content, and degradation.  
J Vasc Surg 1987;6(6):578-582.
  
109. Mensah GA, Friesinger GC.  
Calcific aortic valve stenosis and the congenitally bicuspid aortic valve: did Osler miss the link?  
Am J Cardiol 1996;77(5):417-420.
  
110. Michels VV, Riccardi VM.  
Congenital heart defects.  
In: Emery AEH, Rimoin DL, eds. Principles and practice of medical genetics. 2nd ed.  
Edinburgh ; New York: Churchill Livingstone, 1990: 1207-1237.
  
111. Midulla PS, Ergin A, Galla J, Lansman SL, Sadeghi AM, Levy M, Griep RB.  
Three faces of the Bentall procedure.  
J Card Surg 1994;9(5):466-481.
  
112. Mills P, Leech G, Davies M, Leathan A.  
The natural history of a non-stenotic bicuspid aortic valve.  
Br Heart J 1978;40(9):951-957.
  
113. Moore GW, Hutchins GM, Brito JC, Kang H.  
Congenital malformations of the semilunar valves.  
Hum Pathol 1980;11(4):367-372.

114. Mueller XM, Tevæearai HT, Genton CY, Hurni M, Ruchat P, Fischer AP, Stumpe F, von Segesser LK.  
Drawback of aortoplasty for aneurysm of the ascending aorta associated with aortic valve disease.  
Ann Thorac Surg 1997;63(3):762-767.
  
115. Nakamura K, Onitsuka T, Nakamura E, Yano M, Matsuzaki Y, Nabeshima K.  
Rare cases of congenital bicuspid aortic valve with an abnormal fibrous band.  
Ann Thorac Cardiovasc Surg 1999;5(5):343-346.
  
116. Nakashima Y, Shiokawa Y, Sueishi K.  
Alterations of elastic architecture in human aortic dissecting aneurysm.  
Lab Invest 1990;62(6):751-760.
  
117. Nancarrow PA, Higgins CB.  
Progressive thoracic aortic dilatation after aortic valve replacement.  
AJR Am J Roentgenol 1984;142(4):669-672.
  
118. Nataatmadja M, West M, West J, Summers K, Walker P, Nagata M, Watanabe T.  
Abnormal extracellular matrix protein transport associated with increased apoptosis of vascular smooth muscle cells in Marfan syndrome and bicuspid aortic valve thoracic aortic aneurysm.  
Circulation 2003; 108(suppl II): 329-334.
  
119. Neri E, Massetti M, Tanganelli P, Capannini G, Carone E, Tripodi A, Tucci E, Sassi C.  
Is it only a mechanical matter? Histologic modifications of the aorta underlying external banding.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1999;118(6):1116-1118.

120. Nishimura RA, Pieroni DR, Bierman FZ, Colan SD, Kaufman S, Sanders SP, Seward JB, Tajik AJ, Wiggins JW, Zahka KG.  
Second natural history study of congenital heart defects. Aortic stenosis: echocardiography.  
Circulation 1993;87(2 Suppl):I-66-I-72.
  
121. Nistri S, Sorbo MD, Marin M, Palisi M, Scognamiglio R, Thiene G.  
Aortic root dilatation in young men with normally functioning bicuspid aortic valves.  
Heart 1999;82(1):19-22.
  
122. Nistri S, Sorbo MD, Basso C, Thiene G.  
Bicuspid aortic valve: abnormal aortic elastic properties.  
J Heart Valve Dis 2002;11(3):369-374.
  
123. Niwa K, Perloff JK, Bhuta SM, Laks H, Drinkwater DC, Child JS, Miner PD.  
Structural abnormalities of great arterial walls in congenital heart disease: light and electron microscopic analyses.  
Circulation 2001;103(3):393-400.
  
124. Nora JJ, Nora AH.  
The evolution of specific genetic and environmental counseling in congenital heart diseases.  
Circulation 1978;57(2):205-213.
  
125. Novaro GM, Tiong IY, Pearce GL, Grimm RA, Smedira N, Griffin BP.  
Features and predictors of ascending aortic dilatation in association with congenital bicuspid aortic valve.  
Am J Cardiol 2003; 92(1): 99-101.
  
126. Oki T, Iuchi A, Tabata T, Mishiro Y, Yamada H, Abe M, Onose Y, Wakatsuki T, Ito S.  
Left ventricular systolic wall motion velocities along the long and short axes measured by pulsed tissue Doppler imaging in patients with atrial fibrillation.  
J Am Soc Echocardiogr 1999;12(2):121-128.

127. Olson LJ, Subramanian R, Edwards WD.  
Surgical pathology of pure aortic insufficiency: a study of 225 cases.  
Mayo Clin Proc 1984;59(12):835-841.
  
128. O'Malley CD, Saunders JB, eds. Leonardo da Vinci: On the human body; the anatomical, physiological, and embryological drawings, with translations, emendations and a biographical introduction by Charles D. O'Malley and J. B. Saunders. New York: Schuman, 1952. 506 p.
  
129. Osler W.  
The bicuspid condition of the aortic valves.  
Trans Assoc Am Physicians 1886;2:185-192.
  
130. Pachulski RT, Weinberg AL, Chan KL.  
Aortic aneurysm in patients with functionally normal or minimally stenotic bicuspid aortic valve.  
Am J Cardiol 1991;67(8):781-782.
  
131. Pachulski RT, Chan KL.  
Progression of aortic valve dysfunction in 51 adult patients with congenital bicuspid aortic valve: assessment and Follow-up by Doppler echocardiography.  
Br Heart J 1993;69(3):237-240.
  
132. Paget J.  
On obstruction of the branches of the pulmonary artery.  
Med Chir Trans 1884;67:162-188.
  
133. Parai JL, Masters RG, Walley VM, Stinson WA, Veinot JP.  
Aortic medial changes associated with bicuspid aortic valve: myth or reality?  
Can J Cardiol 1999;15(11):1233-1238.

134. Passik CS, Ackermann DM, Pluth JR, Edwards WD.  
Temporal changes in the causes of aortic stenosis: a surgical pathologic study of 646 cases.  
Mayo Clin Proc 1987;62(2):119-123.
135. Peacock TB. On malformations of the human heart, etc.; with original cases and illustrations. 2nd. London: Churchill, 1866: 204 p.
136. Pleet AB, Massey EW, Vengrow ME.  
TIA, stroke, and the bicuspid aortic valve.  
Neurology 1981;31(12):1540-1542.
137. Prenger K, Pieters F, Cheriex E.  
Aortic dissection after aortic valve replacement: incidence and consequences for strategy.  
J Card Surg 1994;9(5):495-499.
138. Reifenshtein GH, Levine SA, Gross RE.  
Coarctation of the aorta. A review of 104 autopsied cases of the "adult type", 2 years of age or older.  
Am Heart J 1947;33(2):146-169.
139. Reul H, Vahlbruch A, Giersiepen M, Schmitz-Rode T, Hirtz V, Effert S.  
The geometry of the aortic root in health, at valve disease and after valve replacement.  
J Biomech 1990;23(2):181-191.
140. Roberts CS, Roberts WC.  
Dissection of the aorta associated with congenital malformation of the aortic valve.  
J Am Coll Cardiol 1991;17(3):712-76.
141. Roberts WC.  
Morphologic aspects of cardiac valve dysfunction.  
Am Heart J 1992;123(6):1610-1632.



142. Roberts WC.  
The structure of the aortic valve in clinically isolated aortic stenosis: an autopsy study of 162 patients over 15 years of age.  
Circulation 1970;42(1):91-97.
143. Roberts WC.  
The congenitally bicuspid aortic valve. A study of 85 autopsy cases.  
Am J Cardiol 1970;26(1):72-83.
144. Roberts WC.  
Aortic dissection: anatomy, consequences, and causes.  
Am Heart J 1981;101(2):195-214.
145. Roberts WC.  
Living with a congenitally bicuspid aortic valve.  
Am J Cardiol 1989;64(19):1408-1409.
146. Roberts WC, Morrow AG, McIntosh CL, Jones M, Epstein SE.  
Congenitally bicuspid aortic valve causing severe, pure aortic regurgitation without superimposed infective endocarditis. Analysis of 13 patients requiring aortic valve replacement.  
Am J Cardiol 1981;47(2):206-209.
147. Robicsek F.  
A new method to treat fusiform aneurysms of the ascending aorta associated with aortic valve disease: an alternative to radical resection.  
Ann Thorac Surg 1982;34(1):92-94.
148. Robicsek F, Thubrikar MJ.  
Conservative operation in the management of annular dilatation and ascending aortic aneurysm.  
Ann Thorac Surg 1994;57(6):1672-1674.

149. Roman MJ, Devereux RB, Kramer-Fox R, O'Loughlin J.  
Two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in normal children and adults.  
Am J Cardiol 1989;64(8):507-512.
150. Rose AG.  
Etiology of valvular heart disease.  
Curr Opin Cardiol 1996;11(2):98-113.
151. Russo CF, Mazetti S, Garatti A, Ribera E, Milazzo A, Bruschi G, Lanfranconi M, Colombo T, Vitali E. Aortic complications after bicuspid aortic valve replacement: long term results. Ann Thorac Surg 2002;74: 1773-1776.
152. Sabet HY, Edwards WD, Tazelaar HD, Daly RC.  
Congenitally bicuspid aortic valves: a surgical pathology study of 542 cases (1991 through 1996) and a literature review of 2,715 additional cases.  
Mayo Clin Proc 1999;74(1):14-26.
153. Sadee AS, Becker AE, Verheul JA.  
The congenital bicuspid aortic valve with post-inflammatory disease--a neglected pathological diagnosis of clinical relevance.  
Eur Heart J 1994;15(4):503-506.
154. Sadee AS, Becker AE, Verheul HA, Bouma B, Hoedemaker G.  
Aortic valve regurgitation and the congenitally bicuspid aortic valve: a clinico-pathological correlation.  
Br Heart J 1992;67(6):439-441.
155. Sakalihasan N, Heyeres A, Nussgens BV, Limet R, Lapiere CM.  
Modifications of the extracellular matrix of aneurysmal abdominal aortas as a function of their size.  
Eur J Vasc Surg 1993;7(6):633-637.

156. Sans-Coma V, Cardo M, Durán AC, Franco D, Fernández B, Arqué JM.  
Evidence for a quantitative genetic influence on the formation of aortic valves with two leaflets in the syrian hamster.  
Cardiol Young 1993;3(2):132-140.
157. Santini F, Gatti G, Prioli A, Mazzucco A.  
Pulmonary autograft replacement of the bicuspid aortic valve: a successful surgical option for young adults.  
Int J Cardiol 1999;71(2):115-120.
158. Sarsam MA, Yacoub M.  
Remodeling of the aortic valve anulus.  
J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105(3):435-438.
159. Schafers HJ, Pethig K, Borst HG.  
Aortenklappenrekonstruktion bei Ektasie der Aortenwurzel und Klappeninsuffizienz.  
Z Kardiol 1996;85(6):442-447.
160. Schievink WI, Mokri B.  
Familial aorto-cervicocephalic arterial dissections and congenitally bicuspid aortic valve.  
Stroke 1995;26(10):1935-1940.
161. Schlatmann TJ, Becker AE.  
Histologic changes in the normal aging aorta: implications for dissecting aortic aneurysm.  
Am J Cardiol 1977;39(1):13-20.
162. Schlatmann TJ, Becker AE.  
Pathogenesis of dissecting aneurysm of aorta. Comparative histopathologic study of significance of medial changes.  
Am J Cardiol 1977;39(1):21-26.

163. Selle JG, Robicsek F, Daugherty HK, Cook JW, Hess PJ.  
Technical options in repairing the diseased ascending aorta with aortic valve involvement.  
Ann Thorac Surg 1981;32(6):578-583.
164. Selzer A.  
Changing aspects of the natural history of valvular aortic stenosis.  
N Engl J Med 1987;317(2):91-98.
165. Simon AL, Reis RL.  
The angiographic features of bicuspid and unicommissural aortic stenosis.  
Am J Cardiol 1971;28(3):353-358.
166. Stehbens WE.  
Structural and architectural changes during arterial development and the role of hemodynamics.  
Acta Anat (Basel) 1996;157(4):261-274.
167. Stein PD, Sabbah HN.  
Turbulent blood flow in the ascending aorta of humans with normal and diseased aortic valves.  
Circ Res 1976;39(1):58-65.
168. Stewart WJ, King ME, Gillam LD, Guyer DE, Weyman AE.  
Prevalence of aortic valve prolapse with bicuspid aortic valve and its relation to aortic regurgitation: a cross-sectional echocardiographic study.  
Am J Cardiol 1984;54(10):1277-1282.
169. Stephan PJ, Henry AC, 3rd, Hebel RF, Jr., Whiddon L, Roberts WC.  
Comparison of age, gender, number of aortic valve cusps, concomitant coronary artery bypass grafting, and magnitude of left ventricular-systemic arterial peak systolic gradient in adults having aortic valve replacement for isolated aortic valve stenosis.  
Am J Cardiol 1997;79(2):166-172.

170. Stoddard MF, Arce J, Liddell NE, Peters G, Dillon S, Kupersmith J.  
Two-dimensional transesophageal echocardiographic determination of aortic valve area in adults with aortic stenosis.  
Am Heart J 1991;122(5):1415-1422.
  
171. Subramanian R, Olson LJ, Edwards WD.  
Surgical pathology of combined aortic stenosis and insufficiency: a study of 213 cases.  
Mayo Clin Proc 1985;60(4):247-254.
  
172. Suematsu Y, Morota T, Kubota H, Ninomiya M, Takamoto S. Valve-sparing operations for aortic root aneurysm in patients with bicuspid aortic valve. Ann Thorac Surg 2002; 74: 907-908.
  
173. Sundt TM, 3rd, Mora BN, Moon MR, Bailey MS, Pasque MK, Gay WA, Jr.  
Options for repair of a bicuspid aortic valve and ascending aortic aneurysm.  
Ann Thorac Surg 2000;69(5):1333-1337.
  
174. Sutherland GR, Stewart MJ, Groundstroem KW, Moran CM, Fleming A, Guell-Peris FJ, Riemersma RA, Fenn LN, Fox KA, McDicken WN.  
Color Doppler myocardial imaging: a new technique for the assessment of myocardial function.  
J Am Soc Echocardiogr 1994;7(5):441-458.
  
175. Svensson LG, Crawford ES, Hess KR, Coselli JS, Safi HJ.  
Composite valve graft replacement of the proximal aorta: comparison of techniques in 348 patients.  
Ann Thorac Surg 1992;54(3):427-439.
  
176. Takamura K, Okishima T, Ohdo S, Hayakawa K.  
Association of cephalic neural crest cells with cardiovascular development, particularly that of the semilunar valves.  
Anat Embryol (Berl) 1990;182(3):263-272.

177. Thubrikar M, Piepgrass WC, Shaner TW, Nolan SP.  
The design of the normal aortic valve.  
Am J Physiol 1981;241(6):H795-H801.
  
178. Turina J, Turina M, Krayenbuhl HP.  
Die Bedeutung der bikuspiden Aortenklappen für die Entstehung des  
Aortenklappenvitiums bei Erwachsenen.  
Schweiz Med Wochenschr 1986;116(44):1518-1523.
  
179. Turri M, Thiene G, Bortolotti U, Milano A, Mazzucco A, Gallucci V.  
Surgical pathology of aortic valve disease. A study based on 602 specimens.  
Eur J Cardiothorac Surg 1990;4(10):556-560.
  
180. Vinereanu D, Khokhar A, Fraser AG.  
Reproducibility of pulsed wave tissue Doppler echocardiography.  
J Am Soc Echocardiogr 1999;12(6):492-499.
  
181. Vogel RA. Coronary stenosis significance: lessons learned from recent trials. Curr.  
Opin. Cardiol. 1994; 9: 705.
  
182. von Kodolitsch Y, Simic O, Schwartz A, Dresler C, Loose R, Staudt M, Ostermeyer  
J, Haverich A, Nienaber CA.  
Predictors of proximal aortic dissection at the time of aortic valve replacement.  
Circulation 1999;100(19 Suppl):II-287-II-294.
  
183. von Kodolitsch Y, Aydin MA, Koschyk DH, Loose R, Schalwat I, Karck M, Cremer J,  
Haverich A, Berger J, Meinertz T, Nienaber CA.  
Predictors of aneurysmal formation after surgical correction of aortic coarctation.  
J Am Coll Cardiol 2002;39(4):617-624.
  
184. Waller BF, Carter JB, Williams HJ, Jr., Wang K, Edwards JE.  
Bicuspid aortic valve. Comparison of congenital and acquired types.  
Circulation 1973;48(5):1140-1150.

185. Walley VM, Antecol DH, Kyrollos AG, Chan KL.  
Congenitally bicuspid aortic valves: study of a variant with fenestrated raphe.  
Can J Cardiol 1994;10(5):535-542.
186. Ward C.  
Clinical significance of the bicuspid aortic valve.  
Heart 2000;83(1):81-85.
187. Wolinsky H, Glagov S.  
A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals.  
Circ Res 1967;20(1):99-111.
188. Wolinsky H.  
Comparison of medial growth of human thoracic and abdominal aortas.  
Circ Res 1970;27(4):531-538.
189. Yotsumoto G, Moriyama Y, Toyohira H, Shimokawa S, Iguro Y, Watanabe S,  
Masuda H, Hisatomi K, Taira A.  
Congenital bicuspid aortic valve: analysis of 63 surgical cases.  
J Heart Valve Dis 1998;7(5):500-503.
190. Yun KL, Miller DC, Fann JI, Mitchell RS, Robbins RC, Moore KA, Oyer PE, Stinson  
EB, Shumway NE, Reitz BA.  
Composite valve graft versus separate aortic valve and ascending aortic  
replacement: is there still a role for the separate procedure?  
Circulation 1997;96(9 Suppl):II-368-II-375.
191. Zema MJ, Caccavano M.  
Two dimensional echocardiographic assessment of aortic valve morphology:  
feasibility of bicuspid valve detection. Prospective study of 100 adult patients.  
Br Heart J 1982;48(5):428-433.

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

1. Zeichnung einer normalen Aortenklappe und der beiden typischen Formen der bikuspiden Aortenklappe.
2. Angiographische Darstellung der Aorta ascendens in LAO-Projektion:  
Die Aortenklappe ist bikuspid und zeigt in Systole eine fischmaulförmige Konfiguration der beiden Taschenklappen.
3. Zeichnung der Aorta ascendens mit den entsprechenden Messpunkten (A - Aortenklappenebene, B - Sinus valsalvae, C - sinutubulärer Übergang, D - Aorta ascendens, E - Distanz zwischen Aortenklappenebene und Punkt des maximalen Durchmessers der Aorta ascendens an der äusseren Krümmung, F - Distanz zwischen Aortenklappenebene und Punkt des maximalen Durchmessers der Aorta ascendens an der inneren Krümmung).
4. Zeichnerische Darstellung der vier Hauptkonfigurationen der Aorta ascendens. A: normal, B: marfanoid, C: Aneurysma, D: Dilatation im Bereich der Gefäßkonvexität.
5. Aortographie der Aorta ascendens in LAO-Projektion bei Patienten mit A: normaler Konfiguration; B: marfanoider Konfiguration; C: Aorta ascendens Aneurysma und D: Dilatation im Bereich der Gefäßkonvexität.
6. Vorbereitung der Messungen mit dem Mikroskopbild-Analysesystem.  
Die histologischen Präparate werden mit Elastica van Gieson-Färbung präpariert (A). Die elastischen Lamellen der Aortenmedia werden farbmarkiert (B) und durch Entfernung der dünnen Unterstützungsmembranen selektiert (C). Die Messlinien werden im Bild eingebracht (D). Die Pfeile zeigen auf zwei elastische Lamellen und die dazwischenliegende Distanz, die vermessen werden soll.
7. Aortenwandpräparat in Elastica van Gieson-Färbung mit einem für eine Dilatation typischen histologischen Befund (200x).



8. Aortenwandpräparat in Elastica van Gieson-Färbung mit ausgeprägter zystischer Medianekrose (200x).
9. A: Echokardiographische Darstellung der gepulsten Tissue Doppler Geschwindigkeiten der Aortenwand. B: Schematische Erklärung der echokardiographischen Darstellung (1 zeigt die anterolaterale und 2 die posteromediale Region der Aorta ascendens). Der Pfeil zeigt die maximale systolische Wandgeschwindigkeit.
10. Intraoperativer Situs nach Kanülierung der Aorta im Bereich des proximalen Aortenbogens. Die Aorta ascendens hat einen präoperativ gemessenen Durchmesser von 46 mm. Die Aortenerweiterung betrifft vor ausschließlich die Konvexität des Gefäßes.
11. Die Reduktionsplastik beginnt mit einer Längsinzision der Aorta ascendens.
12. Intraoperativer Situs nach einer Längsinzision der Aorta ascendens, die von der hoch angesetzten Aortenklemme bis in den nonkoronaren Sinus hinein reicht. Die bikuspidale Aortenklappe ist schwer verkalkt und hochgradig stenotisch.
13. Intraoperativer Situs nach Implantation einer biologischen Aortenklappenprothese.
14. Zur Kaliberreduktion erfolgt die Resektion eines ovalen Segments der Wand der Aorta ascendens.
15. Intraoperativer Situs während der Aortenwandresektion.
16. Nach der Resektion der Aortenwand wird die Aortotomie in zweireihiger Nahttechnik mit einer 4-0 Polypropylene-Naht verschlossen (A) . Einer fortlaufenden Matratzennaht (B) folgt eine fortlaufende überwendliche Naht (C).
17. Intraoperativer Situs nach Fertigstellung der als Matratzennaht ausgeführten ersten Nahtreihe des Aortotomieverschlusses.

18. Intraoperativer Situs nach Fertigstellung des Aortotomieverschlusses mit überwendlicher Naht. Nach Entfernung der Aortenklemme zeigt sich die Aorta ascendens mit nunmehr normalem Durchmesser.
19. Die Abbildung zeigt die Präparation einer Dacronprothese zur Ummantelung der Aorta ascendens. Die Prothese wird längs aufgeschnitten (A und B) und zwei Stücke der Prothese werden an jedem Ende der Prothese so ausgeschnitten (C), dass die Prothese eine schmetterlingsähnliche Form erhält (D).
20. Die Ummantelung der Aorta ascendens erfolgt dadurch, dass der Prothesenpatch unter der Aorta durchgezogen (A), vor der Aorta ascendens verschlossen und an beiden Enden fixiert wird (B).
21. Operationspräparat einer hochgradig insuffizienten bikuspiden Aortenklappe.
22. Operationspräparat einer bikuspiden, verkalkten und stenosierenden Aortenklappe.
23. Aortographie in LAO-Projektion: Aorta ascendens Dilatation bei bikuspider Aortenklappe.
24. Autopsiepräparat einer durch Endokarditis zerstörten bikuspiden Aortenklappe.
25. Aortographie in LAO-Projektion bei einem Patienten mit Aortenisthmusstenose bei bikuspider Aortenklappe.
26. Computertomogramm in Höhe der Trachealbifurkation bei einem Patienten mit akuter Typ A-Dissektion bei bikuspider Aortenklappe.
27. Dicke der Aortenmedia bei Patienten mit bikuspider bzw. trikuspiden Aortenklappe.
28. Dicke der elastischen Lamellen der Aortenmedia bei Patienten mit bikuspider bzw. trikuspiden Aortenklappe.
29. Distanzen zwischen den elastischen Lamellen der Aortenmedia bei Patienten mit bikuspiden bzw. trikuspiden Aortenklappe.

30. Dicke der elastischen Lamellen der Aortenmedia in den Untergruppen der Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe, die den gleichen Grad der Dilatation der Aorta ascendens aufweisen.
31. Distanzen zwischen den elastischen Lamellen der Aortenmedia in den Untergruppen der Patienten mit bikuspidaler bzw. trikuspidaler Aortenklappe, die den gleichen Grad der Dilatation der Aorta ascendens aufweisen.
32. Überlebensrate der Patienten nach Aorta ascendens Reduktionsplastik.
33. Mittlerer Durchmesser der Aorta ascendens des Gesamtpatientenkollektives während des Nachbeobachtungszeitraumes.
34. Mittlerer Durchmesser der Aorta ascendens von Gruppe 1 (ohne Ummantelung) und Gruppe 2 (mit Ummantelung) während des Nachbeobachtungszeitraumes.
35. Mittlerer Durchmesser der Aorta ascendens während des Nachbeobachtungszeitraumes bei Patienten mit und ohne Redilatation der Aorta ascendens (um mehr als 4 mm).
36. Die Angiographie der Aorta ascendens in LAO Projektion zeigt eine Einziehung des Gefäßes im Bereich der inneren Krümmung (Pfeil).
37. Der Operationssitus zeigt nach Eröffnung der Aorta ascendens eine extreme Rarefizierung der Aortenwand im Bereich der Faltenbildung der Dacronummantelung (Pfeile).

## DANKSAGUNGEN

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Hetzer, meinem herzchirurgischen Lehrer, der mich auf die besonderen Probleme bei der Behandlung von Patienten mit bikuspidaler Aortenklappe aufmerksam machte und mich bei der Durchführung der Studien in jeder Hinsicht unterstützte.

Ich danke Herrn Prof. Pasic für Hilfe bei der Wertung der Daten und seine Empfehlungen und Anregungen bei der Bearbeitung des Themas dieser Arbeit.

Zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Prof. Meyer für die histologischen Analysen und die Beratung hinsichtlich der Auswertung der erhobenen pathologisch-anatomischen Befunde.

Für die Durchführung der erforderlichen echokardiographischen Untersuchungen bin ich Herrn Dr. Siniawski sehr dankbar.

Herrn PD Dr. Glied aus der Abteilung „Kardiovaskuläre Diagnostik“ der Charité gebührt Dank für die mir gewährte Unterstützung bei der Beurteilung und Vermessung der Angiogramme.

Ich danke Herrn PD Dr. Knollmann für die gute Kooperation beim Organisieren der erforderlichen CT-Untersuchungen und Frau Dr. Schaumann für die Mitbetreuung der Studienpatienten über die chirurgische Ambulanz.

Ich danke Frau Stein für die Durchführung sämtlicher statistischer Analysen und Tests, Frau Benhennour für die Hilfe bei der Zusammenstellung der erforderlichen Literatur, sowie Frau Gaussmann und Frau Weber für die Erstellung der Grafiken und Abbildungen.

Herzlich bedanke ich mich bei Dr. Tung für die aktive Unterstützung, Ermutigung und die Anregungen bei der Abfassung dieser Arbeit.

Die Studie wurde durch Fördergelder der Charité in den Jahren 2000 und 2002 gefördert. Projektnummern: 2000-573 und 2002-667.

**EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG**

gemäß Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät Charité

Hiermit erkläre ich, daß

- keine staatsanwaltschaftlichen Ermittlungsverfahren gegen mich anhängig sind,
- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde bzw. welchen Ausgang ein durchgeführtes Habilitationsverfahren hatte;
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfaßt, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen wurden, sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlerinnen oder Wissenschaftlern und technischen Hilfskräften und die Literatur vollständig angegeben sind,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

.....  
Datum

.....  
Unterschrift

# Lebenslauf

## Persönliche Daten:

Matthias Dirk Bauer  
Chausseestraße 123, 10115 Berlin

geb. am 04.04.1959 in Zwickau / Sachsen  
verheiratet, 3 Kinder

## Schulausbildung:

1965 - 1973  
1973 - 1977

Allgemeine Oberschule in Hohndorf / Sachsen  
Gymnasium in Stollberg / Sachsen

## Wehrdienst:

1977 - 1980

Wehrdienst in Berlin

## Hochschulausbildung:

1980 - 1986

Medizinstudium an der Humboldt - Universität zu Berlin

31.08.1986

Staatsexamen

31.08.1986

Diplomarbeit zum Dipl. – med.,  
Thema: „Ventrikelseptumdefekt mit  
Aortenklappeninsuffizienz“

01.09.1986

Approbation als Arzt

25.05.1987

Promotion zum Dr. med.,  
Thema: „Pathomorphologie und echokardiographische  
Diagnostik atrioventrikulärer Septumdefekte“

## Berufstätigkeit:

01.09.1986 - 30.04.1989

Assistenzarzt für Chirurgie am Bezirkskrankenhaus  
Chemnitz

01.05.1989 - 01.11.1993

Assistenzarzt für Herzchirurgie an der Charité Berlin

### *Hospitationen im Rahmen der Ausbildung:*

01.01.1993 - 30.06.1993	Deutsches Herzzentrum Berlin Abteilung für angeborene Herzfehler, Transplantationsabteilung, Kardiologie
07.08.1993 - 31.10.1993	Klinik für Thoraxchirurgie Heckeshorn in Berlin
01.11.1993 – 09.03.1994	Assistenzarzt für Herzchirurgie Deutsches Herzzentrum Berlin
09.03.1994	Facharzt für Herzchirurgie
09.03.1994 – 31.07.1994	Facharzt für Herzchirurgie am Deutschen Herzzentrum Berlin
seit 01.08. 1994	Oberarzt der Klinik für Herz- Thorax- und Gefäßchirurgie Deutsches Herzzentrum Berlin
01.05.2002 – 01.09.03	zusätzlich chirurgischer Berater der kardiochirurgischen Nachsorgeklinik „Paulinenkrankenhaus“ in Berlin
01.09.02 – 01.09.04	Delegation in das „Paulinenkrankenhaus“ in Berlin zum Organisieren und Durchführen des herzchirurgischen Operationsprogramms
18.4.05	Habilitation an der Humboldt-Universität zu Berlin

### **Mitgliedschaften in wissenschaftlichen Organisationen:**

Mitglied der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie

### **Auslandseinsätze:**

seit Mai 2002	regelmäßige Aufenthalte im Universtätsklinikum Sarajevo, Bosnien, zur Unterstützung des Aufbaues einer Klinik für Herzchirurgie
---------------	---

Berlin, den 20.4.05